

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
ANTIKÖRPERBILDUNG BEI HÜNDE
NACH DER IMPFUNG MIT EINER REO-
INFLUENZA A2/HONGKONG-
KOMBINATIONSVACCINE

Felix Benary

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551923_0030

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Infektions- und Seuchenmedizin des Fachbereichs
Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. A. Mayr

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ANTIKÖRPERBILDUNG
BEI HUNDEN NACH DER IMPFUNG MIT EINER REO-
INFLUENZA A2/HONGKONG-KOMBINATIONSVACCINE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Felix Benary
aus Buchenau

München 1975

Gedruckt mit Genehmigung des
Fachbereichs Tiermedizin der Universität München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. A. Mayr

Korreferent: Prof. Dr. P. Walter

Tag der Promotion: 18. Juli 1975



Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. SCHRIFTTUM	2
2.1. <u>Kombinationsvaccinen</u>	2
2.1.1. Definition	2
2.1.2. Kombinationen verschiedener spezifischer Impfstoffe ("Mehrfachimpfstoffe")	3
2.1.3. Kombinationsvaccinen gegen Mischinfektionen	5
2.1.4. Die unterschiedlichen Komponenten in Kombinationsvaccinen	8
2.1.5. Gegenseitige Beeinflussung der Komponen- ten in Kombinationsvaccinen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit	10
2.1.6. Tabellarische Übersichten über die derzeit gebräuchlichsten Kombinationsvaccinen bei Mensch und Tier	13
2.2. <u>Vorkommen und Bedeutung von Reovirus- und Influenza A2/Hongkong-Infektionen beim Hund</u>	29
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	34
3.1. <u>Material und Methoden</u>	34
3.1.1. <u>Serologische Untersuchungen in Zwingerhustenbeständen</u>	34
3.1.1.1. Serum	34
3.1.1.2. Virusmaterial	36
3.1.1.3. Hämagglutinationshemmungstest (HAH)	38

	Seite
3.1.2. <u>Wirksamkeitsprüfung der Kombinations-</u> <u>vaccine gegen den Zwingerhusten</u>	39
3.1.2.1. Zusammensetzung der verwendeten Kombinationsvaccine	39
3.1.2.2. Tiermaterial	39
3.1.2.3. Durchführung der Impfungen	40
3.1.2.4. Antikörperbestimmung im Serum von geimpften Tieren	40
3.2. <u>Ergebnisse</u>	42
3.2.1. <u>Ergebnisse der serologischen Unter-</u> <u>suchungen in Zwingerhustenbeständen</u>	42
3.2.2. <u>Ergebnisse der Wirksamkeitsprüfungen der</u> <u>Kombinationsvaccine gegen den Zwingerhusten</u>	50
4. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	82
5. ZUSAMMENFASSUNG	88
6. LITERATURVERZEICHNIS	90

Lebenslauf

1. EINLEITUNG

Untersuchungen über die Ätiologie des Zwingerhustens haben gezeigt, daß beim Zustandekommen dieser Krankheit verschiedene Virusarten, bevorzugt Reoviren, Influenzaviren, Parainfluenzaviren, Adenoviren oder Herpesviren, beteiligt sein können (4,11,12,13,14, 16,59,70,81). Da kaum eine dieser Virusinfektionen für sich allein einen gesunden Hund krank zu machen vermag, wird vermutet, daß der Zwingerhusten über ein synergistisches Zusammenwirken mehrerer Infektionen zustandekommt, wobei auch nicht mikrobielle Faktoren eine Rolle spielen können (11,12).

In der vorliegenden Arbeit sollte zunächst serologisch überprüft werden, welche Virusinfektionen in Beständen mit Zwingerhusten in der Bundesrepublik Deutschland prozentual am häufigsten vorkommen. Hauptaufgabe war es dann, die Wirksamkeit eines Impfstoffes aus inaktivierten Reoviren (Serotyp 1 und 3) und Influenzaviren (A2/Hongkong) bezüglich Serumkonversion in Problembeständen zu untersuchen.

2. SCHRIFTTUM

2.1. Kombinationsvaccinen

2.1.1. Definition

Unter einer Kombinationsvaccine versteht man einen Impfstoff, der mehrere Antigene unterschiedlicher Mikroorganismenspezies enthält, die als vermehrungsfähige Keime , inaktiviert oder als Teilantigene vorliegen. Definitionsgemäß sind hiervon die polyvalenten Impfstoffe abzutrennen, die aus unterschiedlichen Serotypen einer einzigen Spezies zusammengesetzt sind.

Im Hinblick auf die Indikation können bei den Kombinationsimpfstoffen grundsätzlich 2 Gruppen unterschieden werden:

1. Kombinationsimpfstoffe, die besser als "Mehrfachimpfstoffe" bezeichnet werden, da sie aus 2 oder mehr Einfachimpfstoffen gegen spezifische Infektionskrankheiten bestehen. Das Wesentliche der Mehrfachimpfstoffe ist, daß jeder immunisierende Anteil für sich allein als selbstständiger Impfstoff in Gebrauch sein kann und die Kombination mit anderen immunisierenden Komponenten nicht aus Gründen der besseren Wirksamkeit, sondern wegen technischer Gegebenheiten erfolgt. Mehrfachimpfstoffe sind z.B. zwecks Vereinfachung des Impfkaltenders, Kostensenkung usw. entwickelt worden.
2. Kombinationsvaccinen zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten, die durch Mischinfektionen verursacht werden. Das Charakteristische dieser Impfstoffe ist, daß ein wirksamer Impfschutz nur durch die gemeinsame Applikation verschiedener Erregerkomponenten erzielt werden kann. Die Impfung mit einer Erregerpräparation allein ist sinnlos, da das Infektionsgeschehen in Abhängigkeit von äußeren und inneren Faktoren durch verschiedene Erregerkombinationen geprägt wird und nur eine Immunität gegen die Mehrzahl der beteiligten Erreger einen soliden Schutz verleihen kann. Das bedeutet andererseits auch, daß eine Kombinationsvaccine, die gegen eine bestimmte Mischinfektion entwickelt wurde, durchaus auch das Angehen eines Erregers verhindern

kann, gegen den nicht geimpft wurde, da ihm durch das Fehlen synergistischer Erreger die entsprechenden Vermehrungs- und Ausbreitungsbedingungen im Organismus fehlen.

Die Entwicklung von Kombinationsimpfstoffen wurde in dem Augenblick möglich, als man nachwies, daß ein Organismus gleichzeitig gegenüber mehreren, künstlich einverleibten Antigenen bzw. Immunogenen spezifisch reagieren kann, d.h. eine Immunantwort auszubilden in der Lage ist.

2.1.2. Kombinationen verschiedener spezifischer Impfstoffe ("Mehrfachimpfstoffe")

Es sind dies Impfstoffe, die jahrelang mit Erfolg als Einfachimpfstoffe verwendet wurden, bevor man sie wegen der großen Vorteile als Mischung einsetzte.

In der Literatur wird verschiedentlich Ramon et al. (95) das Verdienst zugeschrieben, die Mischimpfstoffe eingeführt zu haben. Tatsächlich aber beschreibt bereits 1915 Castellani einen Mehrfachimpfstoff gegen Typhus, Paratyphus und Cholera, den er mit Erfolg seit 1902 in Ceylon und später in Serbien einsetzte (21).

Die großen Fortschritte in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Mikrobiologie haben inzwischen sehr komplizierte Kombinationen möglich gemacht. Kombinationen, deren Einzelkomponenten in Hinsicht auf Erregerspezies und Herstellung sehr verschieden sind, wie im Falle der Tollwut-Staupe-H.c.c.-Leptospirose-Vaccine, wo lebende und inaktivierte Viren mit bakteriellen Antigenen gemischt vorliegen.

Die hervorragende Bedeutung, die den Kombinationsimpfstoffen zukommt, ergibt sich aus den großen Vorteilen, die sie gegenüber Einfachimpfstoffen in der Praxis haben:

1. Vereinfachung des Impfkaltenders bzw. Reduzierung der Zahl der Impfungen

Diese Tatsache ist umso bedeutender, je größer die Zahl der Einzelimpfungen ist. Mit jedem neuen Antigen wird die Impfpraxis unübersichtlicher und undurchführbarer. Wie sehr der Impfkaltender durch Anwendung von Kombinationsvaccinen vereinfacht wird, zeigt eine Zusammenstellung, welche den Impfplan eines Welpen mit den allgemein als notwendig anerkannten Vaccinen wiedergibt (Tab. 1).

Tabelle 1: Anzahl der notwendigen Impfungen bei Verwendung von Einfach- bzw. Mehrfach-Impfstoffen bei einem Welpen

Impfstoffe	Zahl der Einzelimpfungen	Gesamtzahl der erforderlichen Impfungen
Tollwut	1 x	7 x
Staupe	2 x	
H.c.c.	2 x	
Leptospirose	2 x	
Tollwut	1 x	5 x
Staupe/H.c.c.	2 x	
Leptospirose	2 x	
Tollwut	1 x	3 x
Staupe/H.c.c./Leptospirose	2 x	
Tollwut/Staupe/H.c.c./Leptospirose		2 x

Ein weiteres drastisches Beispiel ist die Impfung eines Kleinkindes gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis (50). Werden diese Antigene einzeln verimpft, sind 11 Injektionen notwendig, bei Verwendung der DPT-Polio-Kombinationsvaccine nur vier.

2. Kostenersparnis (Arztkosten, Impfstoffkosten, Verpackungsmaterial usw.)

Große wirtschaftliche Bedeutung hat die Verwendung von Kombinationsvaccinen in der modernen industrialisierten Massentierhaltung (7,35,82,84,107), aber auch in der Humanmedizin bei großen Impfkampagnen, wie sie z.B. die WHO in Entwicklungsländern durchführt (25).

3. Reduzierung der Zusatzstoffe

4. Reduzierung der Gefahr von postvaccinalen Komplikationen

5. Vereinfachung der Herstellungsverfahren

6. Verbesserung der Impfhygiene

7. Verkürzung der Zeitspanne für die unbedingt notwendigen Impfungen (35,46,82,83,111)

Neben diesen mehr technischen Vorteilen nutzt man heute auch eine Reihe von positiven Nebenwirkungen, auf die später noch näher eingegangen wird. Es handelt sich hierbei vor allem um:

die additive Wirksamkeit, die manche Antigene in der Kombination entfalten,

die Stimulierung der unspezifischen Resistenz durch Interferonbildung,

das Training der Abwehrmechanismen.

2.1.3. Kombinationsvaccinen gegen Mischinfektionen

Die Motivation für die Entwicklung dieser Präparate war grundsätzlich eine andere. In den letzten Jahren verlagerten sich die Schwerpunkte der Infektions- und Seuchenmedizin in zunehmendem Maße zugunsten von Infektionen, denen in der Vergangenheit kaum Bedeutung geschenkt worden war. Durch Immunprophylaxe, Umwelthygiene in Verbindung mit der Änderung des Klimas, des Bodens und

der soziologischen Gegebenheiten sind, zumindest in den Industrieländern, die großen, umweltverändernden Seuchenzüge bei Mensch und Tier verschwunden.

Im gleichen Maße, wie diese klassischen Infektionskrankheiten verschwanden oder eingedämmt wurden, schoben sich an ihre Stelle infektiöse Erkrankungen, deren Bekämpfung wegen ihrer komplexen Genese große Schwierigkeiten bereitet. Es handelt sich dabei vor allem um Erkrankungen, die durch Mischinfektionen verursacht wurden. Das Infektionsgeschehen bei derartigen Erkrankungen wird dadurch charakterisiert, daß erst durch das Zusammentreffen verschiedener, meist harmloser Erreger eine Störung des Organismus verursacht wird. Das heißt, die Infektion mit einem dieser Erreger führt noch nicht zur Erkrankung. Sie kann aber die Basis für weitere Infektionen bilden und durch das synergistische Zusammenwirken mit diesen zur Krankheit führen. Infektionskrankheiten dieser Art können deshalb nicht durch einen Einfachimpfstoff wirksam verhütet werden. Hierfür sind Kombinationsimpfstoffe nötig, die die wichtigsten, am Infektionsgeschehen beteiligten Erregerkomponenten enthalten. Die Erfahrungen, die bei der Verwendung von Kombinationen gegen spezifische Infektionserreger gesammelt wurden, können dabei weitgehend genutzt werden.

Oft ist es sehr schwierig, - aber glücklicherweise auch gar nicht notwendig - gegen alle die Keime zu immunisieren, die je nach exogenen und endogenen Verhältnissen die Krankheit auslösen. Meist genügt es, wenn gegen die wichtigsten bekannten Erreger immunisiert wird, da ein neu hinzutretender Erreger, der auf ein synergistisches Zusammenwirken mit diesen angewiesen ist, allein keine Krankheit verursachen kann.

Bei der Immunisierung mit diesen Kombinationsimpfstoffen wirken sich eine Reihe von unspezifischen Begleiterscheinungen positiv aus, die zum Teil auch bei der Verwendung von Mehrfachimpfstoffen gegen spezifische Erreger beobachtet werden:

1. Additive Wirksamkeit einzelner Antigen- und Zusatzkomponenten

In verschiedenen Untersuchungen wurde festgestellt, daß die immunisierenden Eigenschaften einzelner (33,50,91,96,130) oder aller (53) Antigene in der Kombination stärker sind als in den jeweiligen Einzelimpfstoffen (siehe 2.1.5.).

2. Übergreifende Wirksamkeit

Durch Stimulation der Interferonbildung und anderer unspezifischer Resistenzfaktoren wird der Organismus auch gegenüber Erregern, gegen die nicht immunisiert wurde, in eine günstigere Abwehrlage versetzt (78,85,88,91,125, 128). Dieses Phänomen läßt sich auch bei der Verwendung von Einfachimpfstoffen aus vermehrungsfähigen Erregern beobachten, jedoch ist es bei einer Kombination solcher Impfstoffe besonders ausgeprägt.

3. Training der Abwehrmechanismen

Da Kombinationsvaccinen gegen Mischinfektionen in der Regel gegen Erreger immunisieren, die ubiquitär verbreitet sind, ahmen sie in gewisser Weise die "stille Feiung" nach, die früher in den natürlichen Lebensgemeinschaften durch die Auseinandersetzung mit den Keimen der Umgebung stattfand und zu einem ständigen Training der Infektabwehr führte. Unter natürlichen Bedingungen lief die "stille Feiung" unkontrolliert ab und barg deshalb erhebliche Erkrankungsgefahren in sich. Künstlich kann sie kontrolliert und damit ungefährlich durchgeführt werden. Raettig schlug aus diesem Grund die Verwendung einer Art "Immunmilch" vor (92), die eine Kombination sogenannter Leitantigene enthalten sollte und die von frühester Jugend an in regelmäßigen Abständen über das Futter oder Trinkwasser bzw. beim Mensch über die Milch oder Dragees verabreicht wird.

Eine derartige Prophylaxe kann natürlich trotzdem nicht völlig gegen jede Infektionskrankheit schützen. Effektiver und sicherer ist die gezielte Impfung gegen die Erreger bzw. Erregergruppen, die für einen Krankheitskomplex verantwortlich sind.

2.1.4. Die unterschiedlichen Komponenten in Kombinationsvaccinen (Abb. 1)

Eine Kombinationsvaccine ist charakterisiert durch:

1. Art der kombinierten Erreger oder Erregeranteile,
2. Aktivitätszustand der einzelnen Erreger,
3. Art der Zusatzstoffe.

ad 1.) Bezüglich der Art der verwendeten Erreger oder Erregeranteile können Kombinationsvaccinen sehr vielgestaltig sein. Grundsätzlich sind neben reinen viralen oder bakteriellen Kombinationsvaccinen auch Kombinationen aus verschiedenen Virus- und Bakterienarten möglich. Dabei muß allerdings von Fall zu Fall genauestens untersucht werden, ob sich die verschiedenen Komponenten in ihrer Wirksamkeit behindern. Oft gelingt es aber auch, die Effektivität eines Impfstoffes durch eine günstige Mischung von Erregern zu erhöhen (z.B. Verstärkung der immunogenen Eigenschaften von Tetanus-Toxoid im DPT-Impfstoff).

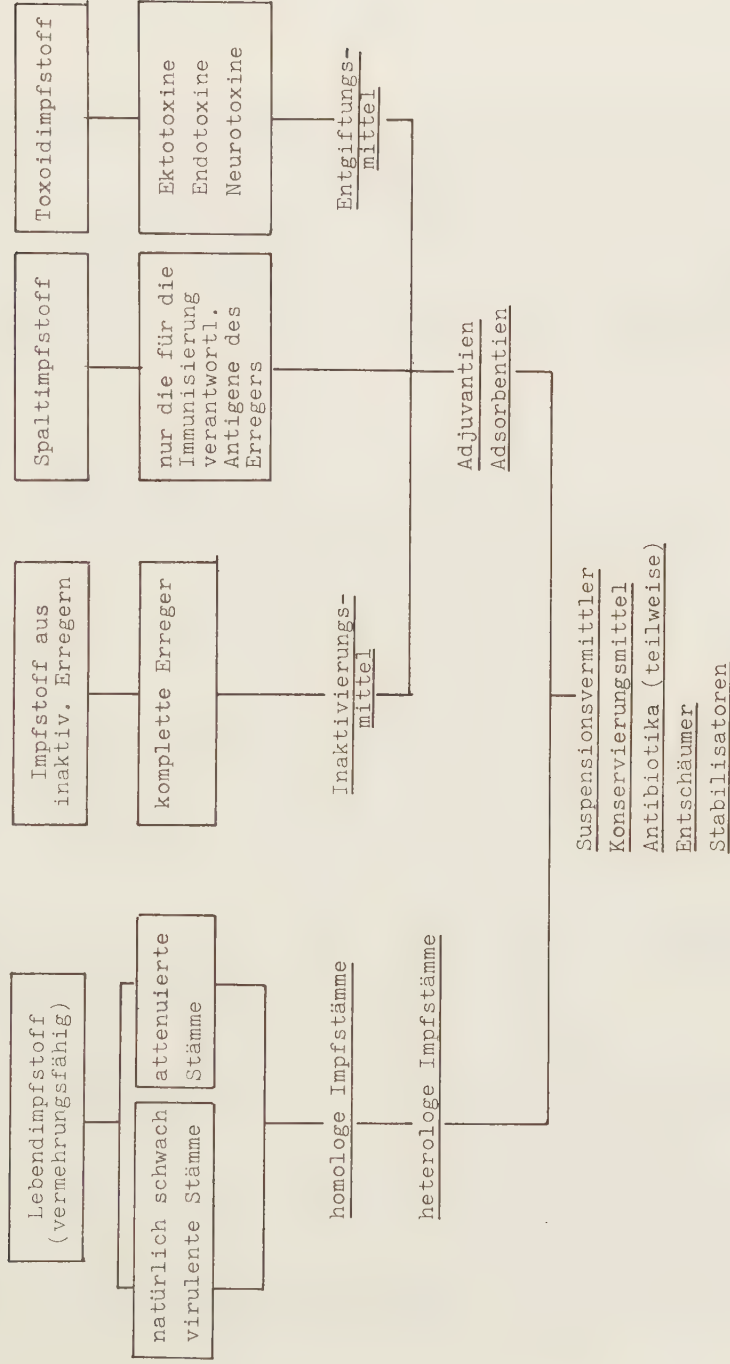
ad 2.) Auch im Hinblick auf den Aktivitätszustand der in einer Kombinationsvaccine enthaltenen Erreger sind große Unterschiede möglich. Man unterscheidet:

1. Lebendimpfstoffe (aus vermehrungsfähigen Erregern),
2. inaktivierte Impfstoffe (Erreger in abgetöteter oder aufgespaltener Form),
3. Toxoidimpfstoffe (Anatoxine).

Alle 3 Typen können in einer einzigen Vaccine enthalten sein, wobei natürlich beachtet werden muß, daß nicht nur geeignete Erreger oder Erregeranteile gemischt werden (siehe oben), sondern daß auch die bei der Herstellung verwendeten Hilfsstoffe sich in ihrer Wirksamkeit nicht beeinträchtigen.

ad 3.) Je nach dem Aktivitätszustand der verwendeten Erreger- oder Erregeranteile werden bei der Impfstoffproduktion in unterschiedlichem Ausmaß Zusatz- und Hilfsstoffe benötigt.

Abbildung 1: Wichtigste Aufbauprinzipien von Impfstoffen



Die wichtigsten sind: 1. Inaktivierungsmittel,
2. Adjuvantien,
3. Adsorbentien,
4. Entschäumer, Emulgatoren u.a..

Bei der Entwicklung einer Kombinationsvaccine bedarf die Frage nach der Wahl der geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffe einer besonders eingehenden Prüfung, da auch hier wieder die gegenseitige Verträglichkeit Voraussetzung für eine Mischung der Komponenten ist.

2.1.5. Gegenseitige Beeinflussung der Komponenten in Kombinationsvaccinen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit

Aus dem oben Angeführten ergibt sich unschwer, daß bei einer Mischung verschiedener Impfstoffe zu einem Kombinationspräparat diese sich gegenseitig in ihrer Wirksamkeit beeinflussen können.

So ist z.B. die Kombination eines lebenden Erregers mit einem inaktivierten Erreger erst dann sinnvoll, wenn das Inaktivierungsmittel der 2. Komponente vollständig neutralisiert ist. Grundsätzlich ist es aber schon möglich, Kombinationsimpfstoffe mit Erregern herzustellen, die in unterschiedlicher Form vorliegen.

Auch die Konservierung kann Schwierigkeiten bereiten. Ein vermehrungsfähiger, abgeschwächter Krankheitserreger muß anders vor dem Verlust seiner biologischen Aktivität bewahrt werden als etwa ein Toxoid oder ein inaktiviertes Virusmaterial. Mc Lean et al. fanden z.B. , daß organische Quecksilberverbindungen, die als Konservierungsmittel für Toxoidimpfstoffe bestens geeignet sind, die Wirksamkeit der Poliokomponente in einem entsprechenden Kombinationsimpfstoff verringern (77).

Häufig mindern Adjuvantien, die sich in einer Monovaccine ausgezeichnet bewährt haben, die Effektivität der anderen Impfstoffanteile. So senkt z.B. Aluminiumhydroxid die Wirksamkeit der Polio-Komponente in einer Tetravaccine (DPT und Polio). Wird der Polio-Anteil dagegen zur gleichen Zeit, aber an einer anderen Körper-

stelle injiziert, immunisiert er so gut wie nach alleiniger Applikation (126). Eine solche gegenseitige Beeinträchtigung ihrer Wirksamkeit durch Inaktivierungs-, Konservierungsmittel und Adjuvantien muß selbstverständlich vermieden werden.

Wichtig ist auch die Frage nach einer gegenseitigen Schädigung, also einer Inkompatibilität oder Konkurrenz der vermischten Antigene selbst.

Je nachdem, in welchem Aktivitätszustand die Erreger in der Vaccine vorliegen, können folgende Ursachen für einen solchen Antagonismus diskutiert werden:

1. homologe oder heterologe Interferenz,
2. Induktion der Interferonsynthese,
3. kompetitive Besetzung des Immunsystems,
4. nahe Verwandtschaft der Komponenten.

In Kombinationslebendimpfstoffen könnten theoretisch alle 4 Mechanismen wirksam werden. Dagegen müssen bei Kombinationsvaccinen, die auch Erreger in inaktivierter Form enthalten, vor allem die kompetitive Besetzung des Immunsystems und eine Hemmung durch die zu nahe Verwandtschaft der enthaltenen Erregerkomponenten in Betracht gezogen werden.

Ein Beispiel für eine Konkurrenz der Antigene nennt Günther, der einen Diphtherie /Scharlach-Mischimpfstoff beschreibt, bei dem die Wirksamkeit der Diphtheriequote stark herabgesetzt ist (40,41).

Seit Jahren werden auch Versuche mit Newcastle Disease/infektiöse Bronchitis-Mischimpfstoffen durchgeführt. Übereinstimmend wird von verschiedenen Autoren eine unterdrückte Immunantwort auf die NDV-Komponente beschrieben (19,47,48,93,117). Bracewell (19) nennt als Grund dafür eine Konkurrenz der Antigene. In vorangegangenen Untersuchungen stellte er eine Interferenz zwischen den beiden Virusarten fest; das Wachstum der NDV-Viren war sowohl in Zellkulturen als auch im Ei und in Hühnern bei Anwesenheit von IB-Viren verringert. Thornton (117) schlug deshalb vor, die Antigenquantität

der ND-Komponente zu erhöhen, um die unterdrückte Immunantwort zu kompensieren.

Verschiedene Autoren erzielten allerdings mit der Applikation einer ND/IB-Vaccine die gleiche Wirksamkeit wie mit den jeweiligen Einfachimpfstoffen (68,69,97,131).

Ein weiteres Beispiel für eine Inkompatibilität von Antigenen beschreibt Pittmann (86). Hier handelt es sich um die Hemmung der Antigenität der Pertussis- und Salmonellen-Komponente durch den Polio-Anteil in einer entsprechenden Kombinationsvaccine.

Unabhängig von einer negativen Beeinflussung durch Inkompatibilität der Antigene, tritt eine Wirksamkeitsverminderung auch dann ein, wenn verschiedenartige Antigene in zu großer Zahl miteinander kombiniert werden. Man kann nicht eine unbegrenzte Zahl von Antigenen gemeinsam applizieren, da sonst die Immunantwort gemindert ist (114). Nur selten besteht eine Kombinationsvaccine aus mehr als 4-5 antigenen Komponenten, und in diesen wenigen Fällen handelt es sich meist um Mischungen serologisch eng verwandter Antigene (91).

Auf eine positive gegenseitige Beeinflussung der Antigene in einem DPT-Kombinationsimpfstoff weist Fleming hin (33). In seinen Untersuchungen erzielte er eine 20 mal höhere Immunität gegen Tetanus bei Anwendung des DPT-Mischimpfstoffes als bei alleiniger Applikation des Tetanus-Toxoids. Er schreibt der Pertussis-Komponente einen Adjuvanseffekt zu. Dieser Ansicht schließen sich Regamey (96) und Stickl et al. (111) an. Regamey stellt darüber hinaus fest, daß das gleiche für den Salmonellen-Anteil gilt bei der Erhöhung der Wirksamkeit der Tetanus-Komponente in der entsprechenden Mischung (96).

Einen Anstieg der ND-Antikörper bei Verwendung einer ND-Coryza-Mischvaccine und der IB-Antikörper bei Verwendung einer IB-Coryza-Mischvaccine gegenüber den jeweiligen Einzelimpfungen beschreibt Yoshimura (130).

In Versuchen mit einer Pferdeinfluenza/Tetanus-Kombinationsvaccine weist Jaeger nach, daß der Aufbau der Immunität gegen beide Komponenten besser ist als bei alleiniger bzw. simultaner Anwendung der einzelnen Komponenten (53).

Bei der Entwicklung von wirksamen und unschädlichen Kombinationsvaccinen muß deshalb den Interaktionen zwischen den einzelnen Antigenen Beachtung geschenkt werden, wobei folgende Faktoren eine bevorzugte Bedeutung haben:

1. Art des Impfstoffes (Lebendimpfstoff, Impfstoff aus inaktivierten Erregern usw.),
2. Art der Applikation,
3. Zahl und Mengenverhältnis der einzelnen Antigene,
4. Art der Adjuvantien und Adsorbentien
5. Art der Inaktivierungsmittel,
6. Art der Konservierungsmittel,
7. Art und Menge von sonstigen Zusatzstoffen.

Jeder dieser Faktoren kann die Wirksamkeit und Unschädlichkeit der einzelnen Komponenten in einer Mischvaccine positiv oder negativ beeinflussen.

Grundsätzlich sollte eine Kombinationsvaccine den Anforderungen hinsichtlich Wirksamkeit und Unschädlichkeit genügen, die an die Einzelkomponenten gestellt werden (49,80,114).

2.1.6. Tabellarische Übersicht über die derzeit gebräuchlichsten Kombinationsvaccinen bei Mensch und Tier

Die Literaturangaben über verwendete Kombinationsvaccinen sind sehr reichhaltig. Es handelt sich zum Teil um Impfstoffe, die sich seit Jahren in der Praxis bewährt haben, zum Teil aber auch um solche, die noch in der Entwicklung sind. Um einen gewissen Überblick über die vorhandenen Kombinationsvaccinen zu gewinnen, sind alle verfügbaren Daten tabellarisch zusammengefaßt worden (Tab. 2-5).

Wie aus den Tabellen hervorgeht, überwiegen heute noch Kombinationsvaccinen gegen spezifische Infektionskrankheiten, d.h. Mehrfachimpfstoffe. Demgegenüber befinden sich die meisten Kombinationsvaccinen gegen Mischinfektionen noch in der Entwicklung. Ihre Zusammensetzung wird häufig durch örtliche Gegebenheiten, wie z.B. das Vorkommen von Erregerkombinationen bei einem bestimmten Krankheitsgeschehen, bedingt durch die Form der Haltung, hygienische Voraussetzungen usw., bestimmt.

Erklärung der in Tabelle 2-5 verwendeten Abkürzungen:

a.p.	=	ante partum
att.	=	attenuiert
EHK	=	Kälberhodenkulturen
Ei-ID	=	Eiinfektiöse Dosen
ENH	=	Hundenierenkulturen
ENK	=	Kälbernierenkulturen
ENS	=	Schweinenierenkulturen
FHE	=	Hühnerembryofibroblastenkulturen
HAE	=	Hämagglutinierende Einheiten
H.c.c.	=	Hepatitis contagiosa canis
IB	=	Infektiöse Bronchitis
IBR-IPV	=	Infektiöse Bovine Rhinotracheitis - Infektiöse Pustulöse Vulvovaginitis
i.c.	=	intracutan
IE	=	internationale Einheiten
i.m.	=	intramusculär
inakt.	=	Impfstoff aus inaktivierten Erregern
i.v.	=	intravenös
KID ₅₀	=	Kulturinfektiöse Dosen 50
leb.	=	Lebendimpfstoff
MD-VD	=	Mucosal Disease - Virus Diarrhoe
Mio	=	Millionen
ND	=	Newcastle Disease
PFU	=	plaque forming units
PI-3	=	Parainfluenza 3
S.c.	=	subcutan
u.	=	und

Die Angaben beziehen sich auf den erstgenannten Autor bzw. Hersteller. Wesentliche Abweichungen in den Angaben der anderen Autoren sind zusätzlich in Klammern aufgeführt. Abkürzungen siehe Seite 14

Anwendung bei	zur Bekämpfung von	Zusammensetzung (antigene Komponenten) und Handelsnamen	technische Daten (Konzentration, Attenuierung, Adjuvantien)	Dosis, Anwendung	Wirksamkeits- und Unschädlichkeitsprüfungen	Literatur
MENSCH	Masern	Masern-Virus "Moraten"	$10^{2,5}$ KID ₅₀ /0,1ml; FHE-att.	0,5ml; i.c./s.c.	Feststellen der Vaccinia-Hautläsionen	Kalabus et al. 1967
	Pocken	Vaccinia-Virus	10^{3-10} PFU/0,1ml; Kälberlymphe		Antikörper-nachweis	Weibel et al. 1966
	Masern	Masern-Virus "Moraten"	10^3 KID ₅₀ /Dosis; Ei-u. FHE-att.	0,5ml; s.c. im Alter von 1-8 Jahren	Antikörper-nachweis	Villarejos et al. 1971
	Röteln	Röteln-Virus "MPV-77"	10^3 KID ₅₀ /Dosis; Entenfibroblasten-att.			
	Mumps	"M-R-Vax", Merck USA				
MENSCH	Röteln	Röteln-Virus "MPV-77"	10^3 KID ₅₀ /Dosis; Intenfib.-att.	1ml; s.c. im Alter von 1-7 Jahren	Klinik	Weibel et al. 1971
	Mumps	Mumps-Virus "Jeryl Lynn"	$10^{3,5}$ KID ₅₀ /Dosis; Ei-u. FHE-att.		Antikörper-nachweis	
		"Bivax", Merck USA				
	Masern	Masern-Virus "Moraten"	10^3 KID ₅₀ /Dosis; Ei-u. FHE-att.	1ml; s.c. im Alter von 1-6 Jahren	Klinik	Stokes et al. 1971
	Mumps	Mumps-Virus "Jeryl Lynn"	$10^{3,5}$ KID ₅₀ /Dosis; Ei-u. FHE-att.		Antikörper-nachweis	Borgono et al. 1973
RIND	Röteln	Röteln-Virus "MPV-77"	10^3 KID ₅₀ /Dosis; Entenfib.-att.			Buynak et al. 1969
		"M-M-R", Merck USA				Smorodintsev et al. 1970
						Krugmann et al. 1971
	Masern	Masern-Virus "Moraten"	10^3 KID ₅₀ /Dosis; Ei-u. FHE-att.	1ml; s.c. im Alter von 1-10 Jahren	Klinik	Weibel et al. 1973
	Mumps	Mumps-Virus "Jeryl Lynn"	$10^{3,5}$ KID ₅₀ /Dosis; Ei-u. FHE-att.		Antikörper-nachweis	
RIND	respiratorische Erkrankungen	IBR-IPV-Virus	$(10^{3,5}-10^{4,25})$ KID ₅₀ /Dosis; JENK(ENS)-att.		Antikörper-nachweis	Granston et al. 1968
		MD-VD-Virus	$(10^{3,5}-10^{4,25})$ KID ₅₀ /Dosis; JENK(ENS)-att.		Belastungsinfektion	Coman 1969
		PI-3-Virus	$(10^{3,5}-10^{4,25})$ KID ₅₀ /Dosis; JENK(ENS)-att.		Klinik	Bittle et al. 1968

Fortsetzung nächste Seite

Tabelle 2, Fortsetzung

Anwendung	zur Bekämpfung von	Zusammensetzung (antigene Komponenten) und Handelsnamen	technische Daten (Konzentration, Attenuierung, Adjuvantien)	Dosis, Anwendung	Wirksamkeits- und Unschädlichkeitsprüfungen	Literatur
RIND	respiratorische Erkrankungen	IBR-IPV-Virus PI-3-Virus "Nasalgen-IPV", Jensen-Salsbery USA	Kaninchen-Nieren-att.	1 ml intranasal	Antikörper-nachweis Klinik	Kahrs et al. 1973
	Schweinepest Rotlauf	Schweinepest-Virus Erysipelothrix rhus.	lapinisiert	i.m.	Antikörpernachweis Belastungsinfektion Klinik	Urbanek 1972 Gavrilov et al. 1973
HUND	Staupe H.c.c.	Staupe-Virus H.c.c.-Virus "Canimed SH", Rentschler "Evipax-plus", Wellcome	FHK-att. ENS-att. Aluminiumhydroxid	2ml; s.c., i.m., (oculo-nasal) (oral) ab 7. Lebenswoche	Hersteller: Fa. Rentschler Chappuis et al. 1973 Trobe et al. 1973	
	Newcastle Disease Infektiose Bronchitis	ND-Virus "Witchner B ₁ " IB-Virus "120" "Combimmune", Recherche et Ind. Inrapest., Genval, Belgien	$10^{5,5}$ Ei-ID ₅₀ /0,1 ml; Ei-att. 10^7 Ei-ID ₅₀ /0,1 ml; Ei-att.	oral (intranasal, intraocular) Broiler: 1mal im Alter von 2 Wochen; Leggehybriden: 2mal im Alter von 2 und 9 Wochen	Antikörpernachweis Belastungsinfektion	Bengelsdorff 1971 Bengelsdorff 1972 Bracewell et al. 1972 Hanson 1954 Hanson et al. 1956 Markham et al. 1955 Markham et al. 1956 Raggi et al. 1964 Richter 1958 Thornton et al. 1973 Zygraich 1973
HÜHN	Hühner- pocken Newcastle Disease	Hühnerpocken-Virus "HP-8" ("HP-2") ND-Virus "Witchner B ₁ " "Bi-Vaccine HCN", Behringwerke "Geflügelpest-Pockenvakzine", Friesoythe	FHK-u. Ei-att. (Aluminium- hydroxid) Ei-att.	(30-40ml) i.c. (oral), gegen ND als Wieder- holungsimpfung	Belastungsinfektion Klinik, Gewichts- kontrolle, Nachweis von Antikörpern gegen NDV	Bengelsdorff 1963 Mayr et al. 1971

Tabelle 3

KOMBINATIONSIMPFSTOFFE AUS INAKTIVIERTEN ERREGERN

Die Angaben beziehen sich auf den erstgenannten Autor bzw. Hersteller. Wesentliche Abweichungen in den Angaben der anderen Autoren sind zusätzlich in Klammern aufgeführt. Abkürzungen siehe Seite 14

Anwendung bei	zur Bekämpfung von	Zusammensetzung (antigene Komponenten) und Handelsnamen	technische Daten (Konzentration, Inaktivierung, Adjuvantien)	Dosis, Anwendung	Wirksamkeits- und Unschädlichkeitsprüfungen	Literatur
MENSCH	Typhus	Salm. typhi	500 Mio. Keime/Dosis	1ml s.c., zur	Antikörnernachweis	Hersteller:
	Paratyphus A u. B	Salm. paratyphi A u. B	je 125 Mio. Keime/Dos.	Grundimm. 2mal	Belastungsinfektion	Behringwerke
		"TAB-Impfstoff", Behringwerke	Aceton	im Abstand von 4 Wochen	Klinik	Schäfer 1958 Hennessen 1965 Hartung 1970
		"Typhoral"				
	Typhus	Salm. typhi	Hitze, Phenol			Hennessen 1965
	Paratyphus A u. B	Salm. paratyphi A u. B				
	Cholera	Vibrio comma				
ALLE HAUS-SÄUGE-TIERE	zur unspez. Reiztherapie und allg. Mobilisierung der Abwehrkräfte	Past. multocida Staph. aureus Strept. pyogenes und Ystren Reizquote		s.c./i.m.		Hersteller: Behringwerke
		"Vatren-Vaccine E 104m", Behringwerke				
PFERD	Fohlenähme	Shigella equirulis Strept. equi Strept. pyogenes (Dipl. pneumoniae) (E. coli) (Salm. abortus equi)		Stuten: 3mal bis 8 Wochen a.p. 10-20ml s.c.; Fohlen: 2mal ab 2. Lebenswoche 5-10ml s.c.		Ackermann et al. 1972 a Hersteller: WDT
		"Fohlenähme Vaccine", WDT				

Fortsetzung nächste Seite

Anwendungszweck	zur Bekämpfung von	Zusammensetzung (antigene Komponenten) und Handelsnamen	technische Daten (Konzentration, Inaktivierung, Adjuvantien)	Dosis, Anwendung	Wirksamkeits- und Unschädlichkeitsprüfungen	Literatur
PIVO	respiratorische Erkrankungen	IBR-IPV-Virus MD-VD-Virus PI-3-Virus	Formalin 10 ⁶⁻¹⁰ KID ₅₀ /ml Natrium-alginat 10 ⁶⁻¹⁰ KID ₅₀ /ml	10 ml 2 mal i.m.	Antikörper-nachweis Klinik	Kolar et al. 1972 Kolar et al. 1973
		IBR-IPV-Virus PI-3-Virus Past. multocida Past. haemolytica "GAR-M", Elanco Prod. Company, USA	Hitze und Formalin Aluminiumhydroxid u. Saponin	10 ml 2 mal im Abstand von 2 Wochen s.c.	Antikörpernachweis Belastungsinfektion Klinik	Rossi et al. 1973 Matsuoka et al. 1972 Sampson et al. 1972 b
		PI-3-Virus Past. multocida Past. haemolytica	Formalin, Mineralöl	10 ml 3 mal i.m. (2 mal)	Antikörpernachweis exper. Belastung mit: a) Stress b) PI-Virus c) Pasteurellen	Gale et al. 1963 Matsuoka et al. 1965 Matsuoka et al. 1966 Gosset et al. 1970 Woods et al. 1974
		PI-3-Virus Bovines Adenovirus, Serotyp 3 Reovirus, Serotyp 1 IBR-IPV-Virus MD-VD-Virus "polyvalente Virus-pneumonie-Vakzine", Hydro-Chemie "Pneumovac plus", Crumke, Vet.Ltd., Großbritannien	1200 HAE/Dosis 10 KID ₅₀ /Dosis 10 ⁷ KID ₅₀ /Dosis 10 ⁶⁻⁸ KID ₅₀ /Dosis 10 ⁶ KID ₅₀ /Dosis	2 ml 2-3 mal i.m.	Antikörpernachweis	Davidson et al. 1972
fortsetzung nächste Seite						

Tabelle 3, Fortsetzung 2

Anwendung bei	zur Bekämpfung von	Zusammensetzung (antigene Komponenten) und Handelsnamen	technische Daten	Dosis, Anwendung	Wirksamkeits- und Unschädlichkeitsprüfungen	Literatur
RIND	respiratorische Erkrankungen	PI-3-Virus Bovines Adenovirus, Serotyp 3 Bedsonien		3mal im Alter von 2, 6 und 38 Wochen, s.c.	Antikörpernachweis regelmäßige Gewichtsbestimmungen	Clegg et al. 1972
		PI-3-Virus Bovines Adenovirus, Serotyp 3 Reovirus, Serotyp 1 MD-VD-Virus		3mal im Alter von 6, 10 und 38 Wochen, i.m.	Antikörpernachweis regelmäßige Gewichtsbestimmungen	
		PI-3-Virus Bovines Adenovirus, Serotyp 3	Beta-Propiolakton (BPL)	2 ml,	Antikörpernachweis	Shefki et al. 1969 Tribe et al. 1969
		PI-3-Virus Bovines Adenovirus, Serotyp 3 Reovirus, Serotyp 1	Aluminiumhydroxid 20%ig	2 mal i.m.		Shefki et al. 1969
	Maul- und Klauenseuche Tollwut Brucellose	MKS-Virus, Typ A, O, C	Hitze und Propiolakton		Belastungsinfektion mit MKS-Viren, Tollwut-Antikörpernachw. Impfung und Belastungsinfektion mit Brucellen an Mäusen	Favre et al. 1973 Terré 1973
		Tollwut-Virus Brucellen				

Tabelle 3, Fortsetzung 2

Anwendung bei	zur Bekämpfung von	Zusammensetzung (antigene Komponenten) und Handelsnamen	technische Daten	Dosis, Anwendung	Wirksamkeits- und Unschädlichkeitsprüfungen	Literatur
ZIM	Mastitis	E. coli Strept. agalactiae Strept. dysgalactiae Strept. zooepidemicus Staph. aureus Staph. albus Staph. citreus Mastitis-Vakzine Trivalent I.S.I., Albrecht		10ml i.m., 2mal im Abstand von 2 Wochen im 7. Trächtigkeitsmonat		Hersteller: Fa. Albrecht
	bakteriell bedingten Aufzucht-krankheiten	E. coli Diplokokken Pasteurellen Salmonellen (Streptokokken) und Rinder Serum KAV 25n, Behringwerke Soma-Dacterin-II B Vakzine I.S.I., Albrecht Mero-Vakzine für Kälber, Albrecht Malinax-Schluck-Vakzine I.S.I., Albrecht Mogivacan, Friesoythe Mylutislan, Asid Mero-Vakzine für Kinder, Hydro Chemie		10-30ml s.c. (oral) (i.m.) bei Neugeborenen und bei hochtragenden Muttertieren zur Verbesserung der kolostralen Immunität		Hylogaard-Jensen 1965 Hersteller: Behringwerke

Tabelle 3, Fortsetzung 4

Anwendung bei	zur Bekämpfung von	Zusammensetzung (antigene Komponenten) und Handelsnamen	technische Daten	Dosis, Anwendung	Wirksamkeits- und Unschädlichkeitsprüfungen	Literatur
RIND und SCHWEIN	Erkrankungen des Respirations- und Digestionstraktes	E. coli Dipl. pneumoniae "Coili-Pneumokokken Vakzine", Rentschler		5-20 ml s.c., i.m.		Hersteller: Fa. Rentschler
SCHWEIN	bakteriell bedingten Aufzucht-krankheiten	Strept. pyogenes Dipl. pneumoniae Past. multocida E. coli Salm. cholera suis und Schweineserum "Polygal-SVM", WDI "SV 50", Behringwerke "Sero-Vakzine für Schweine", Albrecht "Sero-Vakzine für Schweine", Hydro-Chemie		3-10ml s.c.		Hersteller: Behringwerke, Albrecht u.a.

Tabelle 4

TOXOID — KOMBINATIONSIMPFSTOFFE

Die Angaben beziehen sich auf den erstgenannten Autor bzw. Hersteller. Wesentliche Abweichungen in den Angaben der anderen Autoren sind zusätzlich in Klammern aufgeführt. Abkürzungen siehe Seite 14

Anwendung bei:	zur Bekämpfung von:	Zusammensetzung (antigene Komponenten) und Handelsnamen	technische Daten	Dosis, Anwendung	Wirksamkeits- und Unschädlichkeitsprüfungen	Literatur
HEUTE	Tetanus Diphtherie	Clostr. tetani Corynebact. diphtheriae wgl.-Impfstoff ¹ , Behringwerke		1ml i.m., zur Grundimmunisierung 3mal im Abstand von 4 bis 6 Wochen		Reganey 1965 Hennessen 1965 Hartung 1970
Jede	Enterotoxämie Shigel. dysenteriae (Pararäusche- bräun)	Clostr. perfringens A, C u. D Clostr. gigas (Clostr. septicum) Wvivan Vakzine I.S.I. ¹ , Albrecht		3ml s.c., 2mal im Abstand von 2 Wochen	Antikörnernachweis	Medjalkov et al. 1973 Ardehali et al. 1973

Tabelle 5

KOMBINATIONEN AUS LEBENDIMPfstOFFEN, IMPfstOFFEN AUS INAKTIVIERTEN ERREGERN UND / ODER TOXOIDIMPfstOFFEN

Die Angaben beziehen sich auf den ersten genannten Autor bzw. Hersteller. Wesentliche Abweichungen in den Angaben der anderen Autoren sind zusätzlich in Klammern aufgeführt. Abkürzungen siehe Seite 14

Anwendung bei	zur Bekämpfung von	Zusammensetzung (antigene Komponenten) und Handelsnamen	technische Daten (Konzentration, Inaktivierung bzw. Attenuierung, Adjuvantien)	Dosis, Anwendung	Wirksamkeits- und Unschädlichkeitsprüfungen	Literatur
MENSCH	Typhus	Salm. typhi	inakt. Toxoid	zur Grundimmunisierung, 2-3 Injektionen		Regamey 1965 Hennessen 1965
	Paratyphus A/B	Salm. paratyphi A u. B				
	Tetanus	Clostr. tetani	inakt. Toxoid	0,5ml i.m., zur Grundimm. 3mal im Abstand von 4-6 Wochen ab 3. Lebensjahr bis 2. Lebensjahr		Regamey 1965 Hennessen 1965 Hartung 1970 Hersteller: Fa. Asid
	Diphtherie	†TAB1-Impfstoff				
	Pertussis	Coryneb. diphtheriae	Toxoid	1ml i.m., zur Grundimm. 3mal im Abstand von 4-6 Wochen bis 2. Lebensjahr		Regamey 1965 Hennessen 1965 Hartung 1970
	Tetanus	Bord. pertussis				
	Pertussis	Clostr. tetani	inakt. Toxoid	1ml i.m., zur Grundimm. 2mal im Abstand von 6-12 Wochen ab 2. Lebensjahr		Hennessen 1965
	Poliomyelitis	†Diphtherie-Pertussis-Tetanus-Impfstoff, Asid				
		†MPI-Impfstoff, Behringwerke	Aluminiumhydroxid Aluminiumphosphat Aluminiumhydroxid			
		†Tri-Virelon, Behringwerke				
		†polio-0.J., Bayer	Aluminiumhydroxid			
		†polio-0.J., Bayer				
	Tetanus	Clostr. tetani	Toxoid			
	Diphtherie	Coryneb. diphtheriae				
	Poliomyelitis	Clostr. tetani	inakt. Toxoid			
		Bord. pertussis				
	Poliomyelitis	Poliomyelitis-Virus I,II,III	inakt. Toxoid			
		Poliomyelitis-Virus I,II,III				
	Tetanus	Clostr. tetani	Toxoid			
	Diphtherie	Coryneb. diphtheriae				
	Poliomyelitis	Clostr. tetani	inakt. Toxoid			
		Poliomyelitis-Virus I,II,III				
	Typhus	Salm. typhi	inakt. Toxoid			
		Salm. typhi				

Fortsetzung nächste Seite

Tabelle 5, Fortsetzung:

Anwendung bei	zur Bekämpfung von	Zusammensetzung (antigene Komponenten) und Handelsnamen	technische Daten (Konzentration, Inaktivierung bzw. Attenuierung, Adjuvantien)	Dosis, Anwendung	Wirksamkeits- und Unschädlichkeitsprüfungen	Literatur
MENSCH	Diphtherie Pertussis Tetanus Masern	Coryneb. diphtheriae Bord. pertussis Clostr. tetani Masern-Virus MPI-Ma ¹ , Behringwerke	30 I.E. 4 I.E. 30 I.E. 1000 HAE Aluminiumhydroxid	1ml i.m., zur Grundimm. 3mal im Abstand von 4-6 Wochen bis 3. Lebensjahr		Hartung 1970 Hersteller: Behringwerke
	Diphtherie Tetanus Masern	Coryneb. diphtheriae Clostr. tetani Masern-Virus MPI-Ma ¹ , Behringwerke	30 I.E. 50 I.E. 1000 HAE Aluminiumhydroxid	1ml i.m., zur Grundimm. 3mal im Abstand von 4-6 Wochen bis 12. Lebensjahr		Hersteller: Behringwerke
	Masern Poliomylitis Diphtherie Pertussis Tetanus	Masern-Virus, Stamm 1677 Poliomylitis-Virus I, II, III Coryneb. diphtheriae Bord. pertussis Clostr. tetani Polio-Masern-D.P.I.-V., Bayer Polio-V.-Virelon ¹ , Behringwerke	Tween-Äther-Spaltung der Masern-Viren Aluminiumhydroxid	1ml i.m., zur Grundimm. 3mal im Abstand von 4-6 Wochen		Hartung 1970 Hersteller: Behringwerke
Pferd	Pferde- Influenza Tetanus	Influenza A equi 1 und 2-Virus Clostr. tetani MPI-Ma ¹ I.-V., Behringwerke	Aluminiumhydroxid	2ml i.m., zur Grundimm. 2mal im Abstand von 4-6 Wochen	Antikörpernachweis Klinik	Jaeger et al. 1972
RIND	Respiratorische Erkrankungen	16P-16V-Virus MD-10-Virus PI-5-Virus Mycoplasmen Leptospira pomona		1 mal alle Tiere im Alter von 4 Monaten bis 5 Jahren	Nachw. spez. Antikörper gegen 16P- u. MD-Viren, Klinik (Fiebermessen u.a.)	Kahrs et al. 1965 Plimpton 1966

Anwendung bei	zur Bekämpfung von	Zusammensetzung (antigene Komponenten) und Handelsnamen	technische Daten (Konzentration, Inaktivierung bzw. Attenuierung, Adjuvantien)	Dosis, Anwendung	Wirksamkeits- und Unschädlichkeitsprüfungen	Literatur
RIND		PI-3-Virus, Mg 2-V ^m MO-V ^m -Virus, Oregon C 24 V ^m Past. haemolytica inakt.	ENK-att. Saponin od. Pfeffer- ENK-E ₁ HK-att. deerythrozyten- 0,5% formalin lysat	s.c.	Antikörpernachweis Belastungsinfektion Klinik, Fieber-u. Gewichtsmessungen, (Mäuseversuch)	Mayr et al. 1969 Goedemans 1970 Wizigmann 1971 Wizigmann 1973
		PI-3-Virus IBR-IPV-Virus Pasteurellen mp_inovac-4 IM ^m , Elianco Prod., USA		5 ml	Antikörpernachweis Klinik	Sampson et al. 1972 a
		PI-3-Virus IBR-IPV-Virus Pasteurellen Rhivax-P ^m , Pitman-Moore, USA	Formalin Ø1 Formalin	s.c.	Antikörpernachweis Belastungsinfektion Klinik	Handy et al. 1964 a Handy et al. 1964 b Handy et al. 1965 a Handy et al. 1965 b Larson et al. 1969
		IBR-IPV-Virus MO-V ^m -Virus PI-3-Virus Pasteurellen		2 ml i.m.	Antikörpernachweis	Schell et al. 1972 Hersteller: Dow Chemical, USA Pitman-Moore, USA
SCHAF	Bradsot Enterotoxämie Lämmerdysenterie Milzbrand	Clostr. gigas Clostr. perfringens A, C, J. D Clostr. perfringens B Bac. anthracis	Toxoid Toxoid Toxoid inakt.		Antikörpernachweis Belastungsinfektion allergische Kontrolluntersuchungen mit Anthraxin	Safarov et al. 1972
	Enterotoxämie Parasucht Lämmerdysent. Schafabort	Clostr. perfringens C u. D Clostr. septicum Clostr. perfringens B Salm. abortus ovis	Aluminiumhydroxid	5 ml s.c. 2mal im Abstand von 3 Wochen	Antikörpernachweis Belastungsinfektion	Katitch et al. 1973

Fortsetzung nächste Seite

Anwendung bei	zur Bekämpfung von	Zusammensetzung (antigene Komponenten) und Handelsnamen	technische Daten (Konzentration, Inaktivierung bzw. Attenuierung, Adjuvantien)	Dosis, Anwendung	Wirksamkeits- und Unschädlichkeitsprüfungen	Literatur
Staupe H.C.C. Leptospirose	Staupe H.C.C. Leptospirose	Staupe-Virus, "Rockborn" H.C.C.-Virus "Candur Sw", Behringwerke "Candur-Vein Sw", Behringwerke	EW-att. (formalin) Aluminiumhydroxid (nicht bei zur i.v. Applikation bestimmten Präparaten)	2ml s.c., i.m., (i.v.), zur Grund- imm., 2mal im Ab- stand von 4 Wochen ab 7. Lebensw.	Antikörpernachweis Belastungsinfektion	Dräger et al. 1962 Ackermann 1958 Ackermann et al. 1972 b
		Staupe-Virus, "Rockborn" H.C.C.-Virus Lept. canicola Lept. icterohaemorrhagiae "Candur SHL", Behringwerke "SHL-Vakzine", Albrecht	EW-att. (ti) (formalin) Aluminiumhydroxid	2ml s.c., i.m., zur Grundimm., 2mal im Abstand von 4 Wochen ab 7. Lebensw.	Antikörpernachweis Belastungsinfektion Klinik	Dräger et al. 1962 Ackermann 1958
Staupe H.C.C. Leptospirose	Staupe H.C.C. Leptospirose	Staupe-Virus H.C.C.-Virus Lept. canicola Lept. icterohaemorrhagiae "Canimed SHL", Rentschler "Vivax-Immunol-plus", Wellcome "Biocone D/L", Burris-Biotec, USA "CD-H Lepto", Viva, USA	FHE-att. EN-att. (formalin) Aluminiumhydroxid	2 ml s.c., i.m., ab 7. Lebens- woche		Hersteller: fa. Rentschler fa. Wellcome
		Masern-Virus H.C.C.-Virus Lept. canicola Lept. icterohaemorrhagiae "Candur MHL", Behringwerke	Aluminiumhydroxid	2 ml s.c., i.m., ab 4. Lebens- woche		Hersteller: Behringwerke

Tabelle 5, Fortsetzung 4

Anwendung bei	zur Bekämpfung von	Zusammensetzung (antigene Komponenten) und Handelsnamen	technische Daten (Konzentration, Inaktivierung bzw. Attenuierung, Adjuvantien)	Dosis, Anwendung	Wirksamkeits- und Unschädlichkeitsprüfungen	Literatur
HUND	Staupe H.c.c. resp. Erkrank. Leptospirose	Staupe-Virus H.c.c.-Virus can Parainfl.-Virus Lept. canicola Lept. icterohaemorrhagiae "Missuvax 5", Pitman-Moore, USA	ENH-att. ENH-att. ENH-att.	2ml S.c., i.m., zur Grundimm. 2mal im Abstand von 3-4 Wochen ab 7. Lebens- woche	Antikörpernachweis Klinik	Hersteller: Pitman-Moore
	Staupe H.c.c. Tollwut	Staupe-Virus, "Rockborn" H.c.c.-Virus Tollwut-Virus "Candivac SH", Behringwerke	ENH-att.	2 ml S.c., zur Grundimm. 2mal im Abstand von 4 Wochen ab 7. Lebenswoche	Antikörpernachweis Belastungsinfektion Klinik	Jaeger et al. 1973 Terré 1973
	Staupe H.c.c. Leptospirose Tollwut	Staupe-Virus, "Rockborn" H.c.c.-Virus Lept. canicola Lept. icterohaemorrhagiae Tollwut-Virus, "Flury LEP" "Candivac SH", Behringwerke	ENH-att. Aluminiumhydroxid			
PELZ- TIERE	Botulismus Viruseritis	Clostr. botulinum Typ C Herzenteritis-Virus "Mink Enteritis Vaccine and Clostridium Botulinum Type C Toxoim", Connaught Lab., Kanada	Aluminiumhydroxid	1 ml S.c., ab 8. Lebenswoche		Ackermann et al. 1972 a Lößiger 1970

Der Vollständigkeit halber müssen noch einige Kombinationsvaccinen erwähnt werden, über die in der Literatur keine näheren Angaben gemacht werden, und die auch weniger gebräuchlich sind:

Mensch:

Influenza-/Adenovirus-Vaccine (50,108,112);
Pocken/Gelbfieber-Vaccine (111);
Tuberkulose/Pocken/Gelbfieber-Vaccine (111);
Tuberkulose/Pocken/Masern-Vaccine (111) und
Masern/Pocken/Gelbfieber-Vaccine (79);

Rind:

Rinderpest/Lungenseuche-Vaccine (89) und
Rauschbrand/Gasbrand/Pasteurellose-Vaccine (55);

Schwein:

Verschiedene Kombinationen aus Rotlauf-, Schweinepest-,
Salmonellose-, Pasteurellose-, Morbus Aujeszky-, Tetanus-,
Morbus Teschen-, Colibazillose-, MKS-Impfstoffen (82);

Geflügel:

NDV/Geflügelcholera-Vaccine (94) und
NDV/Coryza und IB/Coryza-Vaccine (130);

Pelztiere:

Botulismus/Staupe-Vaccine (2,65) und
Botulismus/Morbus Aujeszky-Vaccine (65);

2.2. Vorkommen und Bedeutung von Reovirus- und Influenza A2/Hongkong-Infektionen beim Hund

Die Erkrankungen des Respirationstraktes belasten in zunehmendem Maße die moderne Hundezucht und -haltung. Da hiervon vor allem größere Zuchtwinger und Versuchshundeanlagen betroffen werden, hat sich die Bezeichnung "Zwingerhusten" oder "kennel cough" für diese Erkrankung eingebürgert. Man versteht hierunter zwar eine ganze Palette recht unterschiedlicher Affektionen des Respirationstraktes beim Hund, doch ist allen diesen Krankheiten gemeinsam, daß sie durch Antibiotika kaum zu beeinflussen sind. Aus diesem Grund hat man schon längere Zeit vermutet, daß Viren an diesem Geschehen ursächlich beteiligt sein müssen. Auf der Suche nach dem Erreger des Zwingerhustens fand man aber nicht nur eine Virusart, sondern gleich mehrere, angefangen beim Staupevirus, über Adenoviren - zu denen auch der Erreger der Hepatitis contagiosa canis gehört - bis zu den Virusarten, denen bis heute keine spezifische Erkrankung zugeordnet werden konnte und die dafür aber umso weiter bei Mensch und Tier verbreitet sind. Es handelt sich dabei um Reoviren, Parainfluenzaviren und Influenzaviren. Sogar das Herpesvirus canis soll Berichten einzelner Autoren zufolge unter bestimmten Bedingungen eine Tracheobronchitis verursachen können (4,11,12,13,14,15,16,59,70,81).

Das Interessante an all diesen, zum Teil recht widersprüchlichen Befunden ist, daß die meisten der genannten Virusarten für sich allein nicht in der Lage sind, einen gesunden, gut gehaltenen Hund krank zu machen. Stets waren irgendwelche infektionsfördernden Faktoren, wie keimfreie Aufzucht, Unterkühlung u.a. nötig, um den Übergang von der Infektion in die Krankheit zu ermöglichen. Bei experimentell infizierten, nicht erkrankten Tieren konnten allerdings häufig mikroskopisch kleine Läsionen in den Epithelien des Respirationstraktes gefunden werden.

Alle diese Beobachtungen sowie die pathogenetischen Zusammenhänge bei den grippeähnlichen Erkrankungen des Menschen und der Haustiere waren der Grund zu der Vermutung, daß der Zwingerhusten der Hunde durch Mischinfektionen unterschiedlicher Erregerkombinationen, stets aber mit der Beteiligung von Viren, ausgelöst wird.

Charakteristisch für virale Mischinfektionen ist, daß in der Regel Infektionen mit harmlosen, meist ubiquitär verbreiteten, schwach virulenten Virusarten die Grundlage bilden, auf der Begleit- oder Sekundärinfektionen den Übergang zur Krankheit vollziehen. Die Wirtsabwehr ist durch die Basisinfektion kaum oder überhaupt nicht stimuliert bzw. kann sogar, wenn sich die betreffende erstinfizierende Virusart in Zellen des Immunsystems vermehrt, geschädigt sein. Begleit- oder Sekundärerreger treffen dadurch auf Bedingungen, die für sie besonders günstig sind und ihre Aktivierung ermöglichen. Hierdurch werden entweder bereits bestehende, leichte Erkrankungen verschlimmert oder überhaupt erst neue Erkrankungen ausgelöst. Das bedeutet, virale Mischinfektionen können auch ohne die Beteiligung von spezifischen, virulenten Erregern zu Erkrankungen führen. Demzufolge sind die dabei auftretenden klinischen Bilder nicht erregerspezifisch.

Erste seroepizootologische Untersuchungen in deutschen Hundebeständen und Tierkliniken sowie in holländischen Versuchshundeanlagen wiesen darauf hin, daß in Europa zum gegenwärtigen Zeitpunkt Reo-3- und Influenza A2/Hongkong-Infektionen bei der Entstehung von respiratorischen Erkrankungen eine dominierende Rolle zu spielen scheinen (4,13).

Während Parainfluenza 1- und 3-Infektionen sowie Reo-1- und -2-Infektionen in den Hundepopulationen wenig verbreitet sind, konnten gehäuft Reo-3- (64,9% - 87,8%) und Influenza A2/Hongkong-Infektionen (4,4% - 66,2%) beobachtet werden. Dabei lag der prozentuale Anteil dieser Infektionen in Hundehaltungen mit Zwingerhusten im Vergleich zu gesunden Hundepopulationen signifikant höher.

Ein Vergleich der Serumtititer von gesunden und hustenkranken Tieren sowie die Ergebnisse von Serumpaارuntersuchungen ließen dabei die Vermutung zu, daß der Zwingerhusten der Hunde in Deutschland hauptsächlich durch eine Mischinfektion mit Reovirus, Serotyp 3, und Influenza A2/Hongkong hervorgerufen wird.

Über das Vorkommen von Antikörpern gegenüber dem Serotyp 3 der Reoviren und Influenza A2/Hongkong liegen zwar einige Veröffentlichungen vor, schlüssige Beweise für die Bedeutung dieser Virusinfektionen bei der Entstehung der Zwingerhustenerkrankungen konnten aber noch nicht erbracht werden.

Zum ersten Mal isolierten 1963 Lou et al. (66) Reoviren aus Pharynx und Lunge eines Hundes, der an einer interstitiellen Pneumonie gestorben war. Es handelte sich hierbei um den Serotyp 1. Massie et al. (70) gelang es 1966, den Serotyp 1 aus Nasentupfer- und Rektalproben von 4 Hunden zu isolieren, die sich natürlich infiziert hatten.

Das epidemiologische Verhalten der Reoviren ist gekennzeichnet durch ein außergewöhnlich breites Wirtsspektrum. Sowohl der Mensch als auch verschiedene Haus- und Versuchstiere lassen sich experimentell mit Reoviren infizieren (66,98). Bei Hunden ist eine intranasale und intratracheale Infektion mit dem Serotyp 1 möglich. Außerdem wurden Hunde mit Erfolg kombiniert intranasal/intravenös und intranasal/intraperitoneal infiziert (51,66,70,116).

Nach einer experimentellen Infektion des Hundes mit dem Reovirus, Serotyp 1, treten je nach Infektionsweg klinische Krankheitserscheinungen auf und werden pathologisch-anatomische Veränderungen beobachtet. Lou et al. (66) infizierten Saugwelpen mit dem aus Hunden isolierten Reovirus, Serotyp 1, intranasal. Die Tiere reagierten nach einer 6-8 -tägigen Inkubationszeit mit Fieber, Husten und wässrigem Nasen-Augenausfluß. Bei Sektionen der Tiere stellte man pathologisch-histologisch eine interstitielle Pneumonie sowie zytoplasmatische Einschußkörperchen in den epithelialen Zellen von Bronchien und Bronchiolen fest. Auch Massie et al. (70) gelang es

mit dem gleichen Serotyp, Welpen durch intravenöse und intranasale Injektionen zu infizieren. Die Tiere ließen bereits nach 24 Stunden respiratorische Krankheitssymptome, Durchfall und eine allgemeine Mattigkeit erkennen.

Thompson et al. (116) infizierten 8 Wochen alte Welpen intratracheal mit einem bovinen Reo-1-Stamm. Die Hunde entwickelten eine proliferative Pneumonie. Einschlußkörperchen konnten nicht nachgewiesen werden. Gleichzeitig stieg der Antikörpertiter gegen diesen Serotyp bei den Tieren signifikant an. Holzinger et al. (51) dagegen konnten nach intranasaler und intraperitonealer Infizierung steril aufgezogener Hunde mit dem Reovirus, Serotyp 1, keine klinische Erkrankung beobachten. Alle infizierten Tiere zeigten jedoch einen mindestens 4-fachen Antikörper-Titeranstieg.

Über Isolierungen von Reoviren vom Serotyp 3 sowie über experimentelle Infektionen mit diesem Serotyp liegen noch keine Berichte vor.

Bei seroepizootologischen Untersuchungen stellte man fest, daß Reoviren in Hundepopulationen weit verbreitet sind. So ermittelten Fairchild et al. (31) in den USA in 80% ihrer untersuchten Hundeseren hämagglutinationshemmende Antikörper gegen Reoviren. 59% dieser positiven Seren enthielten Antikörper gegen den Serotyp 1, 53% gegen den Serotyp 2 und 58% gegen den Serotyp 3. Clapper (23) stellte in 17% der von ihm untersuchten Hundeseren Antikörper gegen den Serotyp 1 und in 4% Antikörper gegen den Serotyp 2 fest. Binn (15) fand in einer Versuchshundepopulation bei 24% der Tiere nach ihrer Ankunft im Labor hämagglutinationshemmende Antikörper gegen den Serotyp 1. Während einer dreiwöchigen Gewöhnungsperiode entwickelten 14% der Hunde einen Titeranstieg gegen Reo 1. In serologischen Untersuchungen von Hunden mit respiratorischen Erkrankungen fanden Binn et al. (16) neben Reo 1-Antikörpern einen gleichzeitigen Titeranstieg gegen mehrere andere Virusarten, u. a. Staupe-, Adeno- und Influenzaviren.

Untersuchungen über die Verbreitung von Influenza A2/Hongkong-Infektionen sind hauptsächlich im Zusammenhang mit Studien über die Ursachen der periodisch auftretenden menschlichen Influenza-epidemien durchgeführt worden. Man stellte dabei fest, daß der Hund, wie auch andere Haustiere, mit dem Influenza A2/Hongkong Virus infiziert sein kann. Der Anteil serologisch positiver Tiere lag dabei aber selten höher als bei 5%.

Nikitin et al. (81) untersuchten Hundeseren aus verschiedenen Gegenden Englands und der USA vor und nach einer menschlichen Influenza-Epidemie auf Influenza A2/Hongkong-Antikörper. Unter den prä-epidemischen Seren waren keine positiven Reagenten zu finden, während 5,9% der postepidemischen Seren spezifische komplementbindende und neutralisierende Antikörper aufwiesen. Denselben Autoren gelang es auch, Hunde intranasal und durch Aerosolisierung mit dem Hongkong-Stamm zu infizieren. Danach konnte das Virus während der ersten 4-6 Tage aus dem Nasen-Rachen-Sekret isoliert werden. Eine experimentelle Inokulation von Hunden mit diesem Virus führte zu einer subklinischen Infektion, ausschließlich gekennzeichnet durch einen geringen Temperaturanstieg und durch eine signifikante Antikörper-Bildung, die durch die Komplementbindungsreaktion und den Neutralisationstest nachgewiesen wurde. Die infizierten Tiere übertrugen noch 24 Stunden post infectionem durch Kontakt das Virus auf andere Hunde, während dies nach 48 Stunden nicht mehr möglich war.

Pysina et al. (90) berichteten über ein starkes Zunehmen akuter respiratorischer Erkrankungen bei Hunden während einer menschlichen Influenza-Epidemie in der UDSSR. Aus dem Nasen-Rachen-Spülwasser eines dieser erkrankten Hunde konnte ein Influenza A2/Hongkong-Stamm isoliert werden. Nach Pysina et al. lag eindeutig der Beweis dafür vor, daß sich einige Hunde während dieser Epidemie durch Kontakt mit erkrankten Menschen infiziert hatten.

Trotz aller dieser Befunde konnte aber die Bedeutung der Influenza A2/Hongkong-Infektionen, wie auch der Reo-3-Infektionen, beim Zustandekommen von respiratorischen Erkrankungen des Hundes nicht eindeutig geklärt werden.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Serologische Untersuchungen in Zwingerhustenbeständen

3.1.1.1. Serum

1. Herkunft der Seren

Die Seren stammten aus vier verschiedenen Hundehaltungen:

Gruppe 1 (Versuchshundebestand B):

Die Seren der Gruppe 1 stammten von Hunden einer Versuchshundeanlage. Da dieser Bestand keine eigene Nachzucht besitzt, werden in größeren Abständen Hunde von Händlern gekauft. Dabei kam es häufig nach dem Eintreffen der zugekauften Tiere zu Hustenepizootien. Aus diesem Versuchshundebestand sind 43 Serumproben untersucht worden.

Gruppe 2 (Versuchshundebestand K):

Auch bei dem Bestand K, aus dem die Serumproben der Gruppe 2 kamen, handelt es sich um eine Versuchshundeanlage ohne eigene Nachzucht. Die Tiere stammten aus 7 verschiedenen Sendungen eines Händlers, die in Gruppen von 12-15 Tieren in Abständen von 1 Woche geliefert worden waren. Die Mehrzahl der zugekauften Tiere erkrankte regelmäßig in der ersten Woche nach dem Eintreffen in den Bestand mit Rhinitis, Konjunktivitis und Husten. Untersucht wurden 100 Hunde, denen sofort nach dem Eintreffen im Bestand Blut genommen worden war.

Gruppe 3 (Zwinger S):

Bei dieser Gruppe handelte es sich um Seren von 35 erwachsenen Zuchttieren aus einer Cockerspaniel-Zucht. In diesem Zwinger war in den letzten Jahren regelmäßig Husten aufgetreten, der stets über Wochen und Monate im Bestand persistierte. Als die Serumproben genommen wurden, war gerade eine Hustenepizootie im Abklingen. Ein halbes Jahr später bildete dieser Zwinger das

Tiermaterial der Gruppen 4 und 5 für die Wirksamkeitsprüfung der Kombinationsvaccine (siehe unter 3.1.2.2.).

Gruppe 4 (Zwinger D):

Die Tiere der Gruppe 4 stammten aus einem Zwinger, in dem unterschiedliche Rassen gezüchtet werden. Auch hier traten in den letzten Jahren wiederholt Hustenepizootien auf, die letzte im Januar/Februar 1973. Der behandelnde Tierarzt therapierte erfolglos mit konventionellen Mitteln. Kurz darauf, im März, wurden von den 41 erwachsenen Hunden dieses Bestandes Blutproben entnommen. Dieses Tiermaterial wurde ca. 2 Monate später für die Wirksamkeitsprüfungen der Kombinationsvaccine verwendet (siehe 3.1.2.2., Gruppe 6).

2. Vorbehandlung der Seren

Die frisch entnommenen Blutproben wurden für ca. 1 Stunde im Brutschrank (37°C), danach über Nacht im Kühlschrank gelagert. Anschließend wurde das Serum vom Blutkuchen durch 15-minütiges Zentrifugieren bei 3000 U/Min. getrennt. Blutproben, die einen längeren Transport hinter sich hatten, sind sofort zentrifugiert worden. Jedes Serum ist auf eine eventuelle bakterielle Kontamination geprüft und bis zum Gebrauch bei -20°C gelagert worden.

Vor ihrer weiteren Verwendung inaktivierten wir alle Seren bei 56°C 30 Minuten lang im Wasserbad zur Entfernung von thermolabilen Inhibitoren.

Für den HAH-Test wurden alle Seren einer Kaolin-Vorbehandlung zur Adsorption unspezifischer Inhibitoren nach der Methode von Antoniadis (5) unterzogen: Hierzu setzten wir einer Menge von 0,4 ml des inaktivierten Serums 2,1 ml physiologische NaCl-Lösung und 2,0 ml einer 25%igen wässrigen Kaolinlösung zu (Kaolin nach DAB 7). Das Serum-Kaolingemisch ließen wir unter häufigem Schütteln 20 Minuten bei Zimmertemperatur stehen und zentrifugierten es anschließend 30 Minuten bei 750 U/Min.. In dem Überstand lag das Serum in einer Verdünnung von 1:10 vor. Zur Entfernung der Isoagglutinine wurden 2 ml der Serumausgangsverdün-

nung 0,05 ml einer 50%igen Erythrozyten-Mischung bestehend aus humanen Erythrozyten der Blutgruppe "O", aus Meerschweinchen-erythrozyten und Hühnererythrozyten zugesetzt. Die Inkubation erfolgte über Nacht im Kühlschrank bei +4°C. Danach wurden die Erythrozyten 10 Minuten bei 3000 U/Min. abzentrifugiert. Der Überstand diente als Ausgangsmaterial für den HAH-Test (Verdünnung 1:1).

3.1.1.2. Virusmaterial

Für die serologischen Untersuchungen wurden folgende institutseigene Virusstämme verwendet:

Reovirus, Serotyp 1, 2 und 3

Serotyp 1, Stamm "Lang", 14. Vero-Kulturpassage;

Hämagglutinationstiter: 1:64;

Infektiositätstiter: $10^{6,75} \text{KID}_{50}/0,1 \text{ ml.}$

Serotyp 2, Stamm "Jones", 12. Vero-Kulturpassage;

Hämagglutinationstiter: 1:128;

Infektiositätstiter: $10^{5,5} \text{KID}_{50}/0,1 \text{ ml.}$

Serotyp 3, Stamm "Dearing", 15. Vero-Kulturpassage;

Hämagglutinationstiter: 1:32;

Infektiositätstiter: $10^{6,5} \text{KID}_{50}/0,1 \text{ ml.}$

Für die Anzüchtung und Vermehrung der Reovirus-Antigene wurden dichte, in Rouxschalen gewachsene Vero-Zellkulturen mit dem verdünnten Virusmaterial beimpft, und zwar zur Züchtung der Reovirus-Serotypen 1 und 3 mit jeweils 2 ml pro Rouxschale, zur Vermehrung des Serotyps 2 mit 5 ml pro Rouxschale. Die Bebrütung erfolgte bei 37°C. Wir ernteten das Virus nach 90-100%iger Zerstörung des Zellrasens. Das erfolgte bei den Serotypen 1 und 3 nach 3 Tagen, beim Serotyp 2 nach 7 Tagen. Zur Antigenherstellung wurden die beimpften Kulturgefäße bei -20°C eingefroren und der Zelldetritus nach dem Wiederauftauen durch Zentrifugieren entfernt. Der als Testantigen dienende Überstand wurde auf Infektiosität, hämagglutinierende Aktivität und eventuelle bakterielle Kontamination geprüft, in kleine Portionen abgefüllt und bei -65°C gelagert.

Parainfluenza 1-Virus

Parainfluenza 1, Stamm "Sendai" 159/2, 1.Allantoispassage;
Hämagglutinationstiter: 1:128;
Infektiositätstiter: $10^{6,75}$ KID₅₀/0,1 ml.

Für die Vermehrung des Parainfluenza 1-Virus wurde die Allantoishöhle 10 Tage alter, bebrüteter Hühnereier mit jeweils 0,1 ml des auf 10^{-6} verdünnten Virusmaterials beimpft. Nach 3 Tagen saugten wir die virushaltige Amnion- und Allantoisflüssigkeit ab und prüften auf Infektiosität, hämagglutinierende Aktivität und bakterielle Kontamination. Material mit gleichem HA-Titer wurde gepoolt, in kleine Portionen abgefüllt und bei -65°C eingefroren.

Parainfluenza 3-Virus

Parainfluenza 3, Stamm "R 2V", 17.Kälbernierenkulturpassage;
Hämagglutinationstiter: 1:64;
Infektiositätstiter: $10^{6,8}$ KID₅₀/0,1 ml.

Das Parainfluenza 3-Virus wurde in primären Kälbernierenzellen nach der Adsorptionsmethode vermehrt. Dazu ersetzten wir das Anzuchtmedium durch virushaltige Gewebekulturflüssigkeit und inkubierten das auf diese Weise beimpfte Kulturgefäß 3 Stunden bei Zimmertemperatur. Anschließend wurde das Animpfmateriail entfernt und durch eine äquivalente Menge Erhaltungsmedium ersetzt. Die Virusernte erfolgte nach 4 Tagen. Das Antigen lagerten wir bei -20°C .

Influenza A2/Hongkong Virus

Influenza A2/Hongkong/1/68 (H3N2), equine inhibitor resistant (EIR), 10. Eipassage (Amnionhöhle);
Hämagglutinationstiter: 1:128;
Infektiositätstiter: $10^{6,75}$ KID₅₀/0,1 ml.

Die Vermehrung des Influenza A2/Hongkong Virus erfolgte durch die Beimpfung der Amnionhöhle 10 Tage alter Hühnerembryonen mit jeweils 0,1 ml der auf 10^{-2} verdünnten virushaltigen Allantoisflüssigkeit.

Die Virusernte ist am 3.Tag p.inf. durchgeführt worden. Das gewonnene Antigen bewahrten wir bei -65°C auf.

3.1.1.3. Hämagglutinationshemmungstest (HAH)

Die Seren wurden im HAH-Test nach der Mikromethode auf Antikörper gegen die Reovirus, Serotypen 1-3, gegen die Parainfluenzaviren 1 und 3 und gegen das Influenza A2/Hongkong/1/68-Virus untersucht.

Als Indikator wurden Erythrozyten in einer 1%igen Suspension verwendet, und zwar beim Nachweis der Reovirus-Antikörper Erythrozyten der humanen Blutgruppe "O", beim Nachweis der PI-1 und PI-3-Antikörper Meerschweinchenerythrozyten und beim Nachweis der Influenza-Antikörper Hühnererythrozyten.

Zur Durchführung der HAH-Teste wurden die inaktivierten und vorbehandelten Seren in 2-er Potenzen mit physiologischer NaCl-Lösung in Mikroplatten verdünnt und anschließend jeder Verdünnungsstufe dasselbe Antigenvolumen (0,025 ml) zugesetzt. Als Antigen-Arbeitsdosis wurden 4 hämagglutinierende Einheiten verwendet, deren exakte Einstellung bei jedem Testansatz durch Rücktitration der angesetzten Antigenverdünnung kontrolliert wurde. Die Reaktionszeiten der Antigene mit dem Serum betrugen für die Reoviren 1 Stunde bei Zimmertemperatur, für das PI-1- und PI-3-Virus 30 Minuten bei 37°C und für das Influenza-Virus 30 Minuten bei Zimmertemperatur. Danach erfolgte die Zugabe der jeweiligen Erythrozytensuspensionen. Abgelesen wurde nach dem vollständigen Absetzen der Erythrozyten.

Als HAH-Titer wurde die höchste Serumverdünnungsstufe gewertet, bei der noch eine vollständige Hemmung der Agglutination zu beobachten war. Als vollständig gehemmt wurden nur diejenigen Serumverdünnungen gewertet, die keinerlei Anzeichen einer Hämagglutination zeigten. Die angelegte Serumkontrolle erlaubte einen genauen Vergleich. $^{\pm}$ bis 2+-Reaktionen sind zwar protokolliert worden, hatten aber keinen Einfluß auf den Titer. Jedem Versuchsansatz liefen eine Kontrolle des zu untersuchenden Serums, positive und negative Serumkontrollen, eine Antigenkontrolle (Austitrierung der Antigen-Arbeitsdosis s.o.) und eine NaCl-Kontrolle parallel.

3.1.2. Wirksamkeitsprüfung der Kombinationsvaccine

3.1.2.1. Zusammensetzung der Kombinationsvaccine

Bei allen Impfungen ist eine Kombinationsvaccine eingesetzt worden, die zu gleichen Teilen Reoviren der Serotypen 1 und 3 sowie Influenza A2/Hongkong-Virus enthielt. Alle 3 Komponenten wurden inaktiviert verwendet. Die Wirksamkeit der Vaccine ist durch den Zusatz eines geeigneten Adjuvans verstärkt worden. Alle näheren technischen Einzelheiten sind der Originalarbeit (76) zu entnehmen.

3.1.2.2. Tiermaterial

Gruppe 1:

4 Welpen, die zu Beginn der Impfungen 1 Monat alt waren. Sie wurden in institutseigenen, provisorischen Ställen gehalten. Die Blutentnahmen sind bei diesen Tieren soweit wie möglich in wöchentlichen Abständen - insgesamt 13 mal - vorgenommen worden.

Gruppe 2:

Es handelte sich hierbei um 4 ältere Klinik Hunde, die im Verlauf der Impfversuche zu den verschiedensten Zwecken verwendet wurden. Die Versuche fielen in eine Zeit, in der die Hunde u.a. im Propädeutik-Kurs eingesetzt wurden. Auch bei dieser Gruppe ist über einen längeren Zeitraum im Abstand von einer Woche Blut genommen worden.

Gruppe 3:

6 junge Klinik Hunde (ohne genaue Altersangabe). Auch bei diesen Tieren sind im Beobachtungszeitraum Behandlungen von den verschiedensten Personen durchgeführt worden.

Gruppe 4 (Zwinger S):

51 erwachsene Zuchttiere aus dem Cockerspaniel-Zwinger S, der unter 3.1.1.1. näher beschrieben wurde.

Gruppe 5 (Zwinger S):

Diese Gruppe bestand aus 50 Welpen aus demselben Zwinger wie die erwachsenen Tiere der Gruppe 4; bis auf wenige Ausnahmen waren die Tiere bei Impfbeginn 5-7 1/2 Wochen alt.

Gruppe 6 (Zwinger D):

Diese Gruppe bestand aus 28 erwachsenen Zuchttieren des Zwingers D, der im Kapitel "Serologische Untersuchungen in Zwingerhustenbeständen" (3.1.1.1.) beschrieben wurde. Die Impfungen erfolgten ab Mai 1973, ca. zwei Monate nach den ersten serologischen Untersuchungen.

3.1.2.3. Durchführung der Impfungen

Die Impfungen der Hunde mit der Kombinationsvaccine sind, unabhängig von Alter und Gewicht, grundsätzlich nach folgendem Schema durchgeführt worden.

Grundimmunisierung:

Erstimpfung:	1 ml subcutan
Boosterimpfung:	ca. 3 Wochen nach der Erstimpfung
	1 ml subcutan

Auffrischungsimpfung:

Bei Tieren, die eine Grundimmunisierung erhalten hatten, wurde ca. 6 Monate später, zu Beginn der kühleren Jahreszeit, eine Auffrischungsimpfung durchgeführt. Die Impfdosis betrug auch hier 1 ml subcutan.

Aus technischen Gründen konnten diese Abstände nicht immer eingehalten werden. So sind z.B. die Welpen der Gruppe 1 erst nach 11 Wochen, die der Gruppe 2 nach 9 Wochen geboostert worden. Bei den anderen Versuchsgruppen lag der Termin der Boosterung zwischen 3 und 5 Wochen nach der Erstimpfung. Eine Auffrischungsimpfung fand wiederum aus technischen Gründen - nur bei den Gruppen 4 und 6 statt.

3.1.2.4. Antikörperbestimmung im Serum von geimpften Tieren

Die Wirksamkeit der Impfungen ist durch regelmäßige Serumuntersuchungen überprüft worden. Zu diesem Zweck sind bei den ersten Impfversuchen (Gruppen 1-3) Blutentnahmen im Abstand von einer Woche vorgenommen worden.

Bei den Impfungen in den Zuchtzwingern (Gruppen 4-6) wurden insgesamt 5 Blutproben entnommen:

1. am Tag der Impfung,
2. am Tag der Boosterimpfung,
3. 2-5 Wochen nach der Boosterimpfung,
4. am Tag der Auffrischungsimpfung (excl. Gruppe 5),
5. ca. 3 Wochen nach der Auffrischungsimpfung (excl. Gruppe 5).

Alle Seren sind, wie im Kapitel 3.1.1.1. beschrieben, vorbehandelt und auf hämagglutinationshemmende Antikörper gegenüber Reoviren und Influenza A2/Hongkong untersucht worden.

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Ergebnisse der serologischen Untersuchungen in Zwingerhustenbeständen

Um einen Überblick über das Infektionsgeschehen in Beständen mit regelmäßig wiederkehrenden Hustenepizootien zu gewinnen, sind 4 Bestände, die in den letzten Jahren besonders mit diesem Problem zu kämpfen hatten, serologisch auf das Vorkommen von respiratorischen Virusarten untersucht worden. Die gewonnenen Ergebnisse waren dabei überraschend einheitlich. In allen 4 Beständen dominierten Infektionen mit Reoviren vom Serotyp 3 und Influenza A2/Hongkong-Infektionen.

Gruppe 1 (Versuchshundebestand B)

Von 43 untersuchten Seren erwachsener Versuchshunde reagierten alle negativ gegenüber Reo 1, Reo 2, Parainfluenza 1 und 3. Häufig war dagegen das Auftreten von Antikörpern gegen Reo 3 und Influenza A2/Hongkong zu beobachten (Tab. 6). Die 28 Seren (65,1%), die gegenüber Reo 3 positiv reagierten, hatten einen Durchschnittstiter von 1:20,4. Der Prozentsatz von Tieren mit Serumantikörpern gegen Influenza A2/Hongkong lag bei 46,5%, die durchschnittliche Titerhöhe bei 1:18,5.

Der Prozentsatz serologisch positiver Tiere lag in dieser Gruppe niedriger als in den übrigen 3 untersuchten Hundebeständen.

Gruppe 2 (Versuchshundebestand K)

Im Versuchshundebestand K reagierten ebenfalls alle Tiere serologisch negativ gegenüber Parainfluenza 1. Nur 2 der 100 Hunde besaßen Parainfluenza-3-Antikörper (Tab. 7).

Die Ergebnisse bei der Bestimmung der Reo 1- und Reo 2-Titer gleichen sich sehr stark: 38 bzw. 37% der Seren reagierten positiv; die Durchschnittstiter lagen bei 1:22,4 bzw. 1:18,1.

Wesentlich häufiger war das Auftreten von Serumantikörpern gegen Influenza A2/Hongkong (76%); die durchschnittliche Titerhöhe betrug 1:25,9.

Am stärksten waren - wie auch in den anderen 3 Beständen - Reo 3-Infektionen verbreitet. 94 Serumproben reagierten positiv, ihre Titer betrugen im Durchschnitt 1:53,7.

Gruppe 3 (Zwinger S)

Auch im Zwinger S waren Reo 2-, Parainfluenza 1- und Parainfluenza 3-Infektionen wenig verbreitet. Der Anteil der Tiere mit hämagglutinationshemmenden Antikörpern gegen diese Virusarten war mit 5,8 - 11,4% recht gering (Tab. 8).

Etwas häufiger war das Auftreten von Serumantikörpern gegen Reo-virus, Serotyp 1; von 35 Proben reagierten 14 positiv.

Mit 91,4% ist der Anteil von Tieren mit Antikörpern gegenüber Reo 3 sehr hoch, ähnlich groß ist der Prozentsatz der Seren (82,9%), die positiv gegenüber Influenza A2/Hongkong reagierten.

Diese 35 Blutproben wurden kurz nach Abklingen einer Hustenepizootie genommen. Etwa ein halbes Jahr später sind - vor Beginn der Impfstoffversuche - wiederum Seren aus diesem Zwinger untersucht worden. Während der Anteil der Hunde mit Antikörpern gegen Reo 3 fast konstant blieb, sank dieser Prozentsatz bei Influenza A2/Hongkong auf 25,5% (Tab. 8 und 10). Neben den Prozentzahlen geben hier die durchschnittlichen Titerhöhen einen Hinweis für Art und Ausmaß des Infektionsgeschehens. So betrug der durchschnittliche Reo 3-Titer erst 1:125,9 und im Frühjahr nur noch 1:33,1. Die entsprechenden Influenza A2/Hongkong-Titer sanken von 1:35,2 auf 1:13,8.

Gruppe 4 (Zwinger D)

Auch die 41 untersuchten Hunde aus dem Zwinger D besaßen keine Serumantikörper gegenüber Parainfluenza 1 und 3. 16 Seren reagierten positiv gegen Reo 1 (38,9%) und 14 gegen Reo 2 (34,2%).

Wie bei der zuvor besprochenen Gruppe ist es auch hier aufschlußreich, bei der Betrachtung der Reo 3- und Influenza A2/Hongkong-Titer die Ergebnisse von zwei zeitlich getrennten Untersuchungen gegenüberzustellen: So sank der Prozentsatz von Tieren mit Serumantikörpern gegenüber Reo 3 von 90,2% auf etwa die Hälfte; die ent-

sprechenden Durchschnittstiter fielen von 1:43,5 auf 1:23,1 (Tab. 9 und 10).

Bei der Gegenüberstellung der Influenza A2/Hongkong-Titer waren die Unterschiede noch drastischer: Kurz nach der Hustenepizootie reagierten 48,8% der Seren positiv gegen diese Virusart. Zwei Monate später war die gesamte Gruppe frei von entsprechenden Antikörpern.

Tabelle 6: Ergebnisse der serologischen Untersuchungen
von 43 Versuchshunden (Gruppe 1)

Alle Seren reagierten negativ gegen: Reo 1
Reo 2
Parainfluenza 1
Parainfluenza 3

Serumtiter	Reo 3	Influenza A2/Hongkong
negativ	15 (34,9%)	23 (53,5%)
1: 10	21 (48,8%)	11 (25,6%)
1: 20	2 (4,7%)	7 (16,3%)
1: 40	4 (9,3%)	1 (2,3%)
1: 80	0	1 (2,3%)
1:160	1 (2,3%)	0
1:320	0	0
1:640	0	0
Summe der positiven Seren	28 (65,1%)	20 (46,5%)
durchschnitt- liche Titer- höhen der po- sitiven Seren	1:20,4	1:18,5

Tab. 1.: Ergebnisse der serologischen Untersuchungen von 100 Versuchshunden (Gruppe 2)

Alle Seren reagierten negativ gegen Parainfluenza 1

Serum-titer	Reo 1	Reo 2	Reo 3	PI-3	Influenza A2/Hongkong
negativ	62 (62%)	63 (63%)	6 (6%)	98 (98%)	24 (24%)
1:2	15 (15%)	21 (21%)	7 (7%)	2 (2%)	15 (15%)
1:4	15 (15%)	11 (11%)	17 (17%)	0	23 (39%)
1:8	6 (6%)	4 (4%)	44 (44%)	0	20 (20%)
1:16	0	1 (1%)	18 (18%)	0	1 (1%)
1:32	2 (2%)	0	7 (7%)	0	1 (1%)
1:64	0	0	1 (1%)	0	0
1:128	0	0	0	0	0
Summe der positiven Seren	33 (33%)	97 (97%)	94 (94%)	2 (2%)	76 (76%)
durchschnittl. Titerhöhen der positiven Seren	1:22,4	1:44,1	1:53,7	1:10	1:25,9

Tabelle 8: Ergebnis der serologischen Untersuchungen von 35 Zwingerhunden (Gruppe 3)

Serumtiter	Reo 1	Reo 2	Reo 3	PI-1	PI-3	Influenza A2/Hongkong
negativ	21 (60 %)	33 (94,2%)	3 (8,6%)	31 (88,6%)	31 (88,6%)	6 (17,1%)
1: 10	4 (11,4%)	1 (2,9%)	3 (8,6%)	4 (11,4%)	2 (5,7%)	4 (11,4%)
1: 20	5 (14,3%)	1 (2,9%)	4 (11,4%)	0	2 (5,7%)	5 (14,3%)
1: 40	4 (11,4%)	0	4 (11,4%)	0	0	18 (51,5%)
1: 80	1 (2,9%)	0	5 (14,3%)	0	0	2 (5,7%)
1:160	0	0	11 (31,4%)	0	0	0
1:320	0	0	5 (14,3%)	0	0	0
1:640	0	0	0	0	0	0
Summe der positiven Seren	14 (40 %)	2 (5,8%)	32 (91,4%)	4 (11,4%)	4 (11,4%)	29 (82,9%)
durchschn. Titerhöhen d. positiv. Seren	1:27,1	1:15	1:125,9	1:10	1:15	1:35,2

Tabelle 9: Ergebnis der serologischen Untersuchungen von 41 Zwingerhunden (Gruppe 4)

Alle Seren reagierten negativ gegen: Parainfluenza 1
Parainfluenza 3

Serumtiter	Reo 1	Reo 2	Reo 3	Influenza A2/Hongkong
negativ	25 (61,1%)	27 (65,8%)	4 (9,8%)	21 (51,2%)
1: 10	6 (14,6%)	10 (24,4%)	1 (2,4%)	17 (41,5%)
1: 20	5 (12,2%)	2 (4,9%)	14 (34,1%)	3 (7,3%)
1: 40	2 (4,9%)	0	17 (41,5%)	0
1: 80	1 (2,4%)	2 (4,9%)	4 (9,8%)	0
1:160	1 (2,4%)	0	0	0
1:320	1 (2,4%)	0	1 (2,4%)	0
1:640	0	0	0	0
Summe der positiven Seren	16 (38,9%)	14 (34,2%)	37 (90,2%)	20 (48,8%)
durchschnittl. Titerhöhen der positiven Seren	1:50	1:21,4	1:43,5	1:11,2

Tabelle 10: Antikörperbewegungen bei Hunden von 2 verschiedenen Zuchtzwingern in einem Zeitraum von 6 Monaten nach einer Hustenepizootie

Zwinger und Anzahl der untersuchten Tiere	Zeitpunkt nach Hustenepizootie	Prozentsatz pos. Tiere u. durchschnittl. Titerhöhe	
		Reo 3	Influenza A2/Hongkong
Zwinger S	35	91,4% (1:125,9)	82,9% (1:35,2)
	51	90,2% (1: 33,1)	25,5% (1:13,8)
Zwinger D	41	90,2% (1:43,5)	48,8% (1:11,5)
	27	46,4% (1:23,1)	0

3.2.2. Ergebnisse der Wirksamkeitsprüfungen der Kombinationsvaccine gegen den Zwingerhusten

Die Wirksamkeit einer Kombinationsvaccine wurde an Tieren unterschiedlicher Herkunft und Altersgruppen durch den Nachweis der Antikörperbewegungen geprüft. Als Vorversuche dienten 3 kleine Versuchsgruppen, die entweder im institutseigenen Stall provisorisch gehalten oder in der Tierklinik für den Propädeutikunterricht verwendet wurden. Bei diesen Hunden ist die Entwicklung des Impfschutzes durch wöchentliche Blutentnahmen kontrolliert worden. Nachdem diese Vorversuche positive Ergebnisse gebracht hatten, ist der Impfstoff in den zwei zuvor serologisch untersuchten Zuchtzwingern (S und D) eingesetzt worden.

Die Impfung wurde von allen Tieren, gleichgültig welcher Altersgruppen, reaktionslos vertragen. Örtliche Reizungen am Applikationsort traten nicht auf. Klinische Beobachtungen über respiratorische Erkrankungen bei geimpften Tieren konnten nur bei den Zwingern gewonnen werden, da die Hunde der Vorversuche nicht so lange zur Verfügung standen. Bei den Zuchtzwingern erstreckte sich der Beobachtungszeitraum über mehrere Monate und schloß den folgenden Winter ein. Beide Bestände blieben frei von respiratorischen Erkrankungen.

Neben der klinischen Beobachtung ist die Bestimmung der Antikörper das Mittel der Wahl zum Nachweis der Wirksamkeit einer Vaccine.

Die Bildung spezifischer Antikörper nach Impfung mit der Kombinationsvaccine erfolgte von Gruppe zu Gruppe und teilweise auch innerhalb der geimpften Bestände in unterschiedlichem Ausmaß.

Die vier Welpen der Gruppe 1 besaßen keine Anfangstiter gegen Reo 1. Hier erfolgte nach der Erstimpfung eine - wenngleich nur zögernde und geringe - Bildung von Antikörpern (Abb. 2). Gegen Reo 3 reagierten alle schon vor der Erstimpfung serologisch positiv und, mit Ausnahme von Tier Nr. 3 (Tab 11), erfolgte nach der Impfung keine Steigerung der Titerhöhen (Abb. 3). Auch bei der Betrachtung der Influenza A2/Hongkong-Titer fällt auf, daß nur die beiden Wel-

pen ohne Anfangstiter auf die Erstimpfung reagierten (Abb. 4). Die individuellen bzw. durchschnittlichen Antikörperbewegungen sind im einzelnen in den Tabellen 11 und 12 zusammengestellt.

Kurz vor der Boosterimpfung fand ein unmotivierter Titeranstieg gegen alle drei Impfviren statt; so erreichte z.B. der durchschnittliche Reo 3-Titer kurzfristig eine Höhe von 1:370 (Tab. 12). Die Gründe für diese Antikörperbewegung sollen später diskutiert werden (siehe Besprechung der Ergebnisse).

Auf die Boosterimpfung wurde mit einer relativ gleichmäßigen Erhöhung der Titer reagiert.

Die Antikörperbewegungen der 4 älteren Hunde der Gruppe 2 verliefen recht einheitlich (Abb. 5-7). Drei Tiere besaßen Anfangstiter gegen Reo 1, eines gegenüber Influenza A2/Hongkong, und alle reagierten schon vor der Erstimpfung serologisch positiv gegenüber Reo 3. Der Durchschnittstiter gegen die letztgenannte Virusart lag schon vor der Impfung bei 1:75 und wurde auf 1:300 gesteigert (Tab. 13 und 14).

Sowohl nach der Erst- als auch nach der Boosterimpfung zeigten alle Tiere eine deutliche Immunantwort in Bezug auf die 3 Antigene. Eine Ausnahme bildeten lediglich die Reo 3-Antikörpertiter der Hündin "Centa". Es gelang nicht, ihren hohen Anfangstiter (1:160) noch nennenswert zu steigern (Tab. 13).

Die serologischen Untersuchungen bei der Gruppe 3 zeigten bei allen 6 Hunden eine deutliche Immunantwort gegen die 3 Impfviren (Tab. 15 und 16). Gegen Reo 1 besaß keines der Tiere Anfangstiter. Schon kurz nach der Erstimpfung reagierten alle Impflinge deutlich positiv. Bis zur Boosterimpfung sank der durchschnittliche Reo 1-Titer auf 1:15, nur eine Woche später betrug er 1:293,3 (Tab. 16, Abb.8).

Eine Steigerung der Antikörpertiter gegen Reo 3 und Influenza A2/Hongkong war nach beiden Impfungen zu verzeichnen, auch hier gab es die höchsten Titer kurz nach der Boosterung (Tab. 15, Abb.9 und 10).

Im Zuchtwinger S, dessen erwachsene Tiere die Gruppe 4 bildeten, wurde die Kombinationsvaccine zum ersten Mal an einer größeren Anzahl von Hunden getestet.

15 der 51 Tiere dieser Gruppe reagierten bereits vor der Erstimpfung serologisch positiv gegen Reo 1. Der entsprechende Durchschnittstiter erreichte nach der Erstimpfung eine Höhe von 1:218,6 und wurde durch die Boosterimpfung auf 1:465,5 gesteigert. Die Werte für die 36 Hunde ohne Anfangstiter lagen ähnlich hoch. Ein halbes Jahr später betrug der Durchschnittstiter zwar nur noch 1:30,9 bzw. 1:33,5, doch es reagierten noch immer alle 51 Tiere serologisch positiv gegen diese Virusart. Die Auffrischungsimpfung bewirkte eine erneute Steigerung der Titerhöhen (Tab. 17, Abb. 11).

Die Anfangstiter gegen Reo 3 und Influenza A2/Hongkong waren bereits Gegenstand vergleichender Betrachtung auf den Seiten 43 und 44 und in Tabelle 10. Mit 90,2% war der Anteil der Tiere mit Reo 3-Titern gegenüber den ersten serologischen Untersuchungen etwa gleich geblieben, der Durchschnittstiter lag vor der Erstimpfung jedoch nur bei 1:33,1. Unabhängig vom Vorhandensein von Anfangstitern reagierten alle 51 Hunde mit einem Titeranstieg auf die Erstimpfung und mit sehr wenigen Ausnahmen auch auf die Booster- und die Auffrischungsimpfung (Tab. 17, Abb. 12).

Gegen Influenza A2/Hongkong reagierten 13 Tiere (25,5%) vor der Impfung positiv (Abb. 13). Ihr Durchschnittstiter betrug 3 Wochen nach der Erstimpfung 1:36,7 (Tab. 17). Die Immunantwort der Tiere ohne Anfangstiter war etwas stärker (1:58,9). Durch die Boosterimpfung wurden diese Werte auf 1:195 bzw. 1:194,8 gesteigert. Wiederum sehr gleichförmig waren diese Werte ein halbes Jahr später auf 1:7,3 bzw. 1:6,5 gesunken. Die Antikörperbildung nach der Auffrischungsimpfung war am stärksten bei denjenigen Tieren, die zu Anfang des Impfprogramms serologisch negativ gegen dieses Impfvirus reagiert hatten (Durchschnittstiter 1:205,9).

Die Impflinge wurden während der Dauer des Impfprogrammes und auch nach der Auffrischungsimpfung über die kühleren Jahreszeit hinaus klinisch beobachtet. Im Gegensatz zu früheren Jahren wurden bei

keinem Impfling respiratorische Krankheitssymptome festgestellt.

Bei den 50 Welpen der Gruppe 5 war die Antikörperbildung im allgemeinen nur sehr gering. Das Vorhandensein von Anfangstitern gegen Reo 3 und Influenza A2/Hongkong war abhängig von der Zeit, die zwischen der letzten Impfung der Mutter und der ersten Blutentnahme bei den Welpen verstrichen war. Lassen 16 Wochen oder weniger zwischen diesen Zeitpunkten, so reagierten die Seren alle positiv gegen Reo 3 und die meisten positiv gegen Influenza A2/Hongkong. Lag die Impfung der Mutter länger zurück, so reagierten die Welpen serologisch negativ gegen die Impfviren.

Gegen Reo 1 fanden sich zu keinem Zeitpunkt Anfangstiter bei den jungen Impflingen. Auf die Erstimpfung reagierten nur 13,9% der untersuchten Tiere mit Antikörperbildung. Zwei Wochen nach der Boosterimpfung besaßen 51,7% der untersuchten Tiere Antikörper gegen Reo 1 (Abb. 14).

4 von den 22 Tieren ohne Anfangstiter reagierten lediglich mit der Bildung von niedrigen Antikörpertitern gegen Reo 3; auch durch die Boosterimpfung wurde dieses Verhältnis nicht wesentlich verändert (Abb. 15). Bei den Welpen mit Anfangstitern war ein drastisches Absinken der Titerhöhen von durchschnittlich 1:37,8 auf 1:5 nach der Erstimpfung zu verzeichnen (Tab. 18).

37 Hunde reagierten vor der Erstimpfung serologisch negativ gegen Influenza A2/Hongkong (Abb. 16). Die Immunantwort auf die beiden Impfungen war hier nur sehr schwach; die entsprechenden Durchschnittstiter betrugen 1:2,2 und 1:9,5. Bei den Welpen mit Anfangstitern gegen diese Virusart sanken die Titer nach der Erstimpfung durchschnittlich um die Hälfte (Tab. 18). Erst durch die Boosterimpfung stieg die durchschnittliche Höhe auf 1:16,7 und lag damit geringfügig über dem entsprechenden Wert vor der Erstimpfung.

Die 28 Zuchttiere aus dem Zwinger D, die die Gruppe 6 dieser Untersuchungen bildeten, reagierten im allgemeinen mit deutlicher Antikörperbildung gegen alle drei Impfviren (Tab. 19, Abb. 17-19).

Bis auf einen Hund reagierte diese Gruppe vor der Erstimpfung serologisch negativ gegen Reo 1 (Abb 17). Die durchschnittliche Titerhöhe gegen diese Virusart lag 5 Wochen nach der Erstimpfung bei 1:24,4 und stieg nach der Boosterimpfung auf 1:35,2. 19 Wochen nach der Erstimpfung betrug dieser Wert 1:17,5 und stieg nach der Auffrischungsimpfung auf 1:197,3 (Tab. 19).

Ohne Anfangstiter gegen Reo 3 waren 15 der 28 Hunde (Abb 18). Ihr Durchschnittstiter stieg von 1:16,4 nach der Erstimpfung auf 1:26 nach der Boosterimpfung. Zur Zeit der Auffrischungsimpfung betrug er noch immer 1:27,9, drei Wochen später 1:63,1. Bei den Tieren mit Anfangstitern wurde durch die Erstimpfung keine Steigerung der durchschnittlichen Titerhöhe erreicht, sie sank sogar geringfügig ab. Erst nach der Boosterimpfung und Auffrischungsimpfung lag der entsprechende Wert bei 1:43,1 bzw. 1:64.

Alle Tiere dieser Gruppen waren vor der Erstimpfung serologisch negativ gegenüber Influenza A2/Hongkong (Abb. 19). Nach der ersten Impfung waren es noch neun, nach der Boosterimpfung noch acht Tiere, die keine Antikörper gegen dieses Impfvirus besaßen. Drei Monate später - vor der Auffrischungsimpfung - waren nur noch bei zwei Tieren hämagglutinationshemmende Antikörper nachweisbar. Nach dieser letzten Impfung jedoch reagierten alle Hunde dieser Gruppe serologisch positiv gegenüber Influenza A2/Hongkong, die durchschnittliche Titerhöhe betrug 1:87.

Wie bereits am Anfang dieses Kapitels erwähnt wurde, sind auch bei dieser Gruppe neben den regelmäßigen serologischen Untersuchungen klinische Beobachtungen vorgenommen worden. Völlig im Gegensatz zu früheren Jahren traten während und nach dem Impfprogramm - auch im darauffolgenden Winter - keine respiratorischen Erkrankungen auf.

Abbildung 2: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:

Reo 1-Titer
- Gruppe 1, 4 Welpen -

Alle Tiere reagierten vor der Erstimpfung serologisch negativ

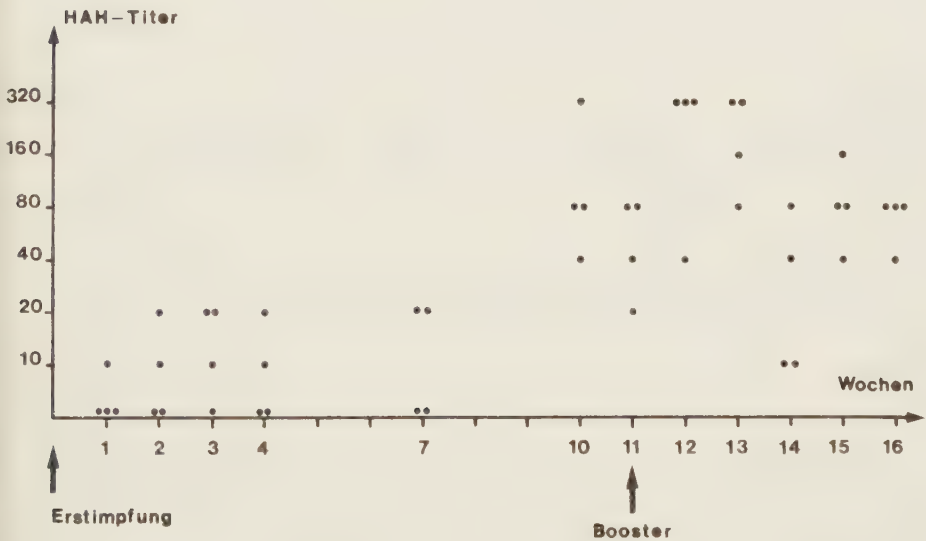


Abbildung 3: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:

Reo 3-Titer

- Gruppe 1, 4 Welpen -

Alle Tiere reagierten vor der ~~Erst~~impfung serologisch ~~pos~~itiv

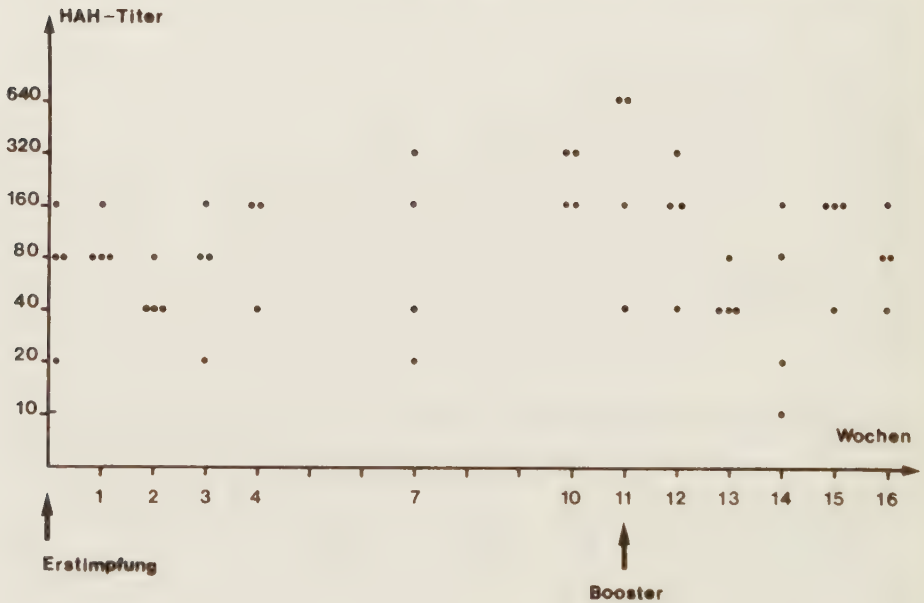
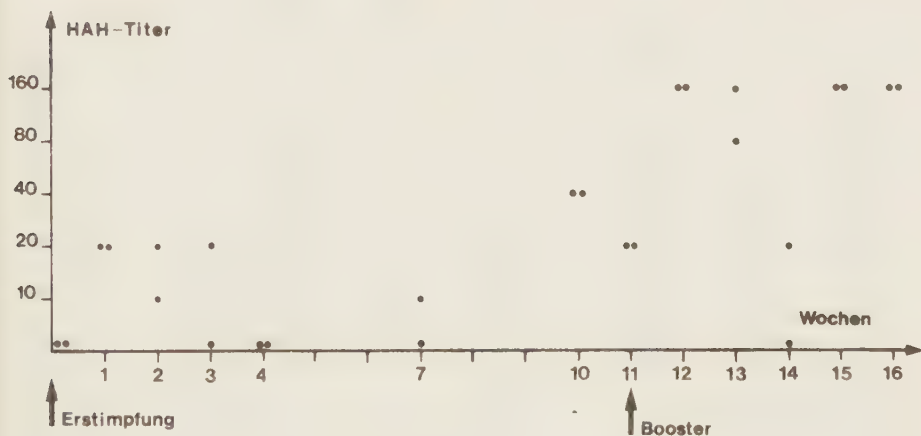


Abbildung 4: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:
Influenza A2/Hongkong-Titer
 - Gruppe 1, 4 Welpen -

Tiere, die vor der Erstimpfung serologisch negativ reagierten



Tiere, die vor der Erstimpfung serologisch positiv reagierten

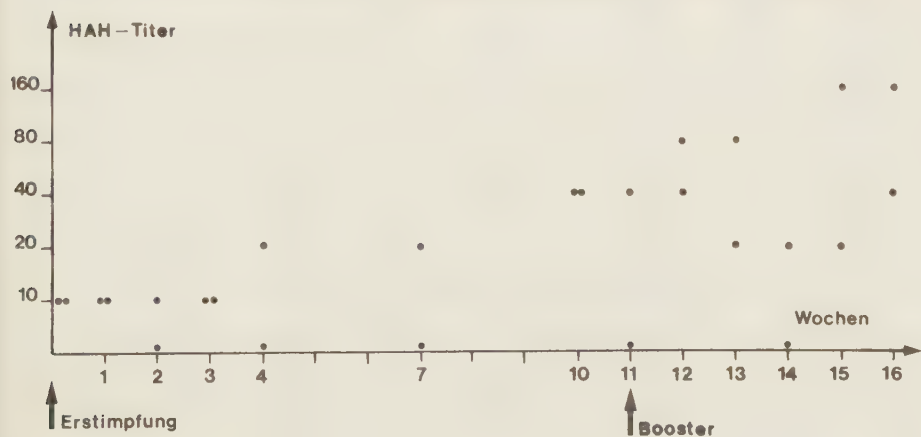


Tabelle 11: Antikörperbewegungen nach Impfungen mit der Kombinationsvaccine
gegen den Zwingerhusten bei den 4 Welpen der Gruppe 1

Verlauf der Reo 1-Titer

lfd.Nr.	Wochen nach der Erstimpfung											16
	0	1	2	3	4	7	10	11 Booster	12	13	14	15
1	neg.	neg.	1:10	1:20	neg.	1:20	1:80	1:80	1:320	1:160	1:80	1:80
2	neg.	neg.	neg.	1:20	1:20	1:20	1:40	1:20	1:320	1:320	1:40	1:80
3	neg.	1:10	1:20	neg.	neg.	neg.	1:80	1:40	1:320	1:320	1:10	1:160
4	neg.	neg.	neg.	1:10	1:10	neg.	1:320	1:80	1:40	1:80	1:10	1:40
Verlauf der Reo 3-Titer												
1	1:80	1:80	1:80	1:80	1:160	1:160	1:320	1:640	1:320	1:80	1:160	1:160
2	1:160	1:80	1:40	1:160	1:160	1:320	1:320	1:160	1:40	1:40	1:80	1:80
3	1:20	1:160	1:40	1:20	neg.	1:20	1:160	1:640	1:160	1:40	1:10	1:40
4	1:80	1:80	1:40	1:80	1:40	1:40	1:160	1:40	1:160	1:40	1:20	1:80
Verlauf der Influenza A2/Hongkong-Titer												
1	neg.	1:20	1:10	1:20	neg.	1:10	1:40	1:20	1:160	1:80	1:20	1:160
2	1:10	1:10	1:10	1:10	1:20	1:20	1:40	1:40	1:80	1:80	1:20	1:160
3	neg.	1:20	1:20	neg.	neg.	neg.	1:40	1:20	1:160	1:160	neg.	1:160
4	1:10	1:10	neg.	1:10	neg.	neg.	1:40	neg.	1:40	1:20	neg.	1:40

Tabelle 12: Durchschnittliche Serumtitler von 4 Welpen (Gruppe 1)
nach Impfung mit der Kombinationsvaccine

Virus- art	Wochen nach der Erstimpfung													
	0	1	2	3	4	7	10	11 Booster- impfung	12	13	14	15	16	
Reo 1	neg.	1:2,5	1:7,5	1:12,5	1:7,5	1:10	1:130	1:55	1:250	1:220	1:35	1:90	1:70	
Reo 3	1:85	1:100	1:50	1:85	1:90	1:135	1:240	1:370	1:170	1:50	1:67,5	1:130	1:90	
Influenza A2/Hongkong	neg.	1:20	1:15	1:10	neg.	1:5	1:40	1:20	1:160	1:120	1:10	1:160	1:160	
	1:10	1:10	1:5	1:10	1:10	1:10	1:40	1:20	1:60	1:50	1:10	1:90	1:100	

Abbildung 5: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:

Reo 1-Titer

- Gruppe 2, 4 Hunde -

1 Tier, das vor der Erstimpfung
serologisch negativ reagierte

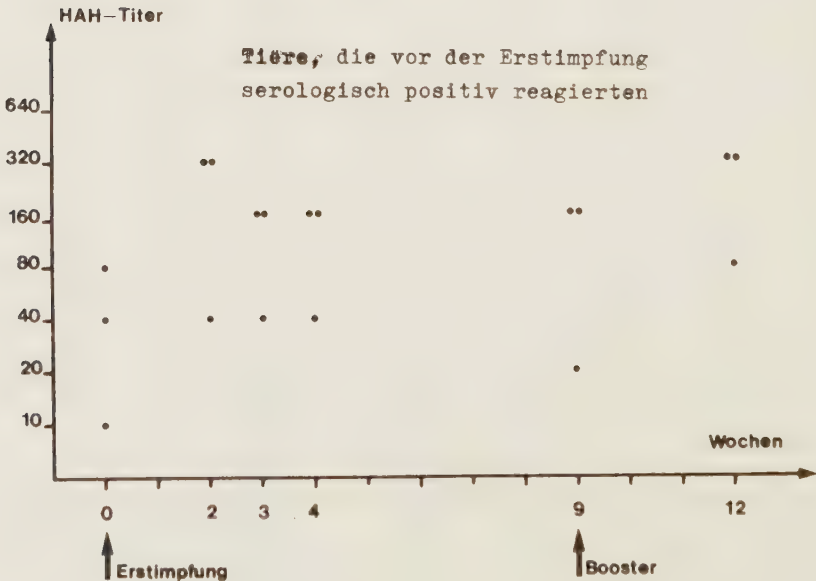
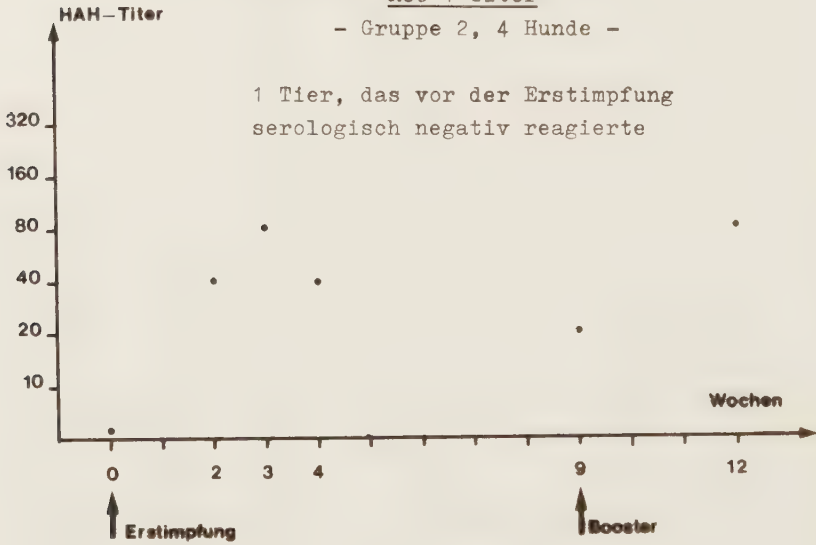


Abbildung 6: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:

Neo 3-Titer

- Gruppe 2, 4 Hunde -

Alle Tiere reagierten vor der Erstimpfung serologisch positiv

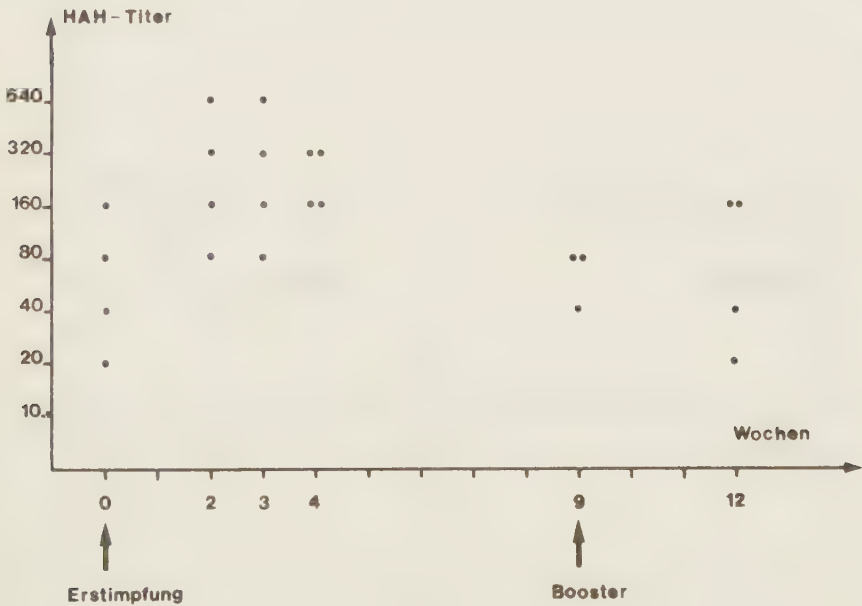
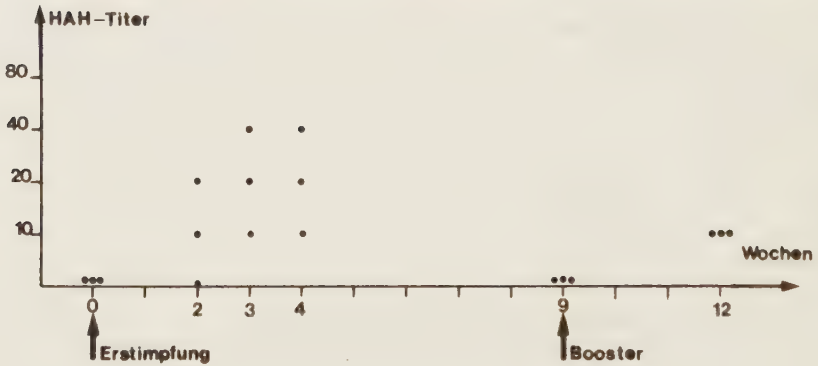


Abbildung 7: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:
Influenza A2/Hongkong-Titer
- Gruppe 2, 4 Hunde -

Tiere, die vor der Erstimpfung serologisch negativ reagierten



1 Tier, das vor der Erstimpfung serologisch positiv reagierte

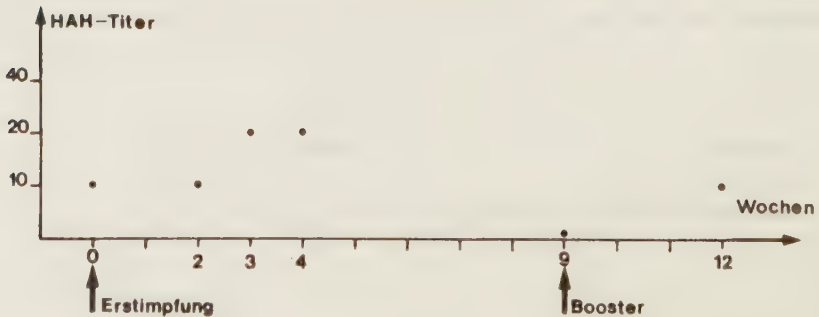


Tabelle 13: Antikörperbewegungen nach Impfungen mit der Kombinationsvaccine
gegen den Zwingerhusten bei den 4 Hunden der Gruppe 2

Verlauf der Reo 1-Titer

lfd. Nr., Name	Wochen nach der Erstimpfung				
	0	1	3	4	9 Booster
5 Centa	1:80	1:320	1:160	1:160	1:160
6 Gaius	1:10	1:40	1:40	1:40	1:20
7 Asta	1:40	1:320	1:160	1:160	1:160
8 Max	neg.	1:40	1:80	1:40	1:20
<u>Verlauf der Reo 3-Titer</u>					
5 Centa	1:160	1:80	1:80	1:320	1:80
6 Gaius	1:40	1:160	1:160	1:160	1:40
7 Asta	1:20	1:640	1:640	1:320	1:80
8 Max	1:80	1:320	1:320	1:160	1:80
<u>Verlauf der Influenza A2/Hongkong-Titer</u>					
5 Centa	neg.	neg.	1:10	1:40	neg.
6 Gaius	neg.	1:20	1:40	1:20	neg.
7 Asta	neg.	1:10	1:20	1:10	neg.
8 Max	1:10	1:10	1:20	1:20	neg.

Tabelle 14: Durchschnittliche Serumtitler von 4 Hunden (Gruppe 2)
nach Impfung mit der Kombinationsvaccine

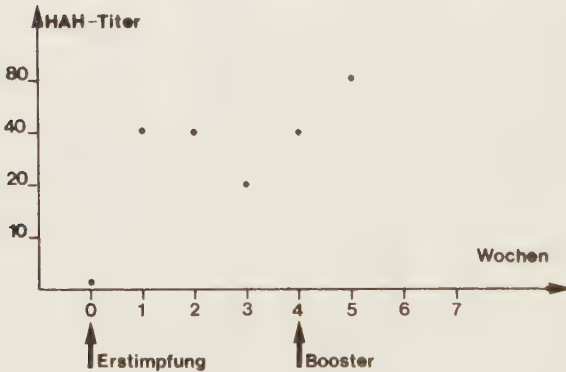
Virusart	Wochen nach der Erstimpfung					
	0	2	3	4	9 (Booster)	12
Reo 1	negativ	1:40	1:80	1:40	1:20	1:80
	1:43,3	1:226,7	1:120	1:120	1:113,3	1:240
Reo 3	1:75	1:300	1:300	1:240	1:70	1:95
Influenza A2/Hongkong	negativ	1:10	1:23,3	1:23,3	negativ	1:10
	1:10	1:10	1:20	1:20	negativ	1:10

Abbildung 9: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:

Reo 3-Titer

- Gruppe 3, 6 Hunde -

1 Tier, das vor der Erstimpfung
serologisch negativ reagierte



Tiere, die vor der Erstimpfung
serologisch positiv reagierten

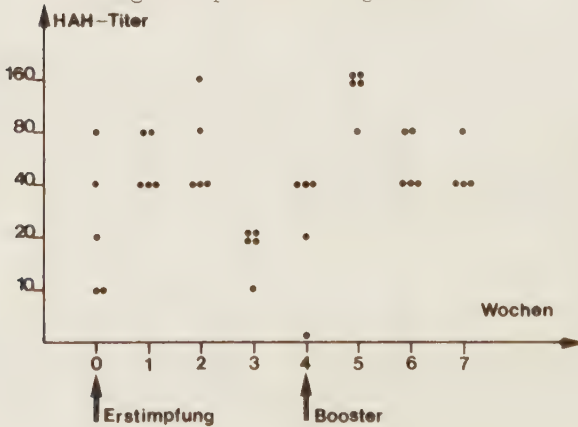


Abbildung 10: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:
Influenza A2/Hongkong-Titer
- Gruppe 3, 6 Hunde -

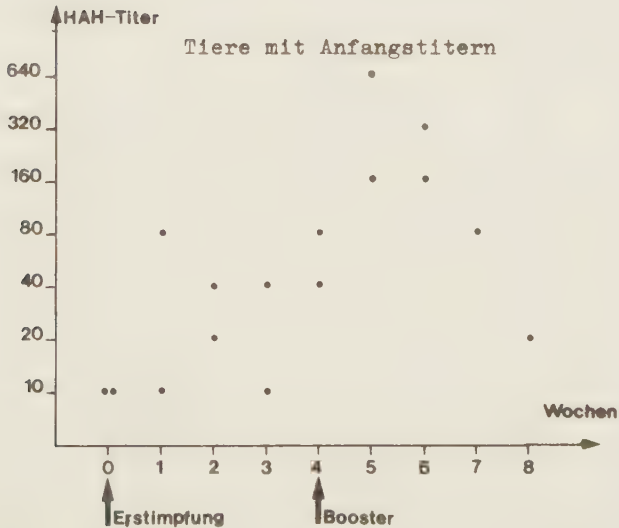
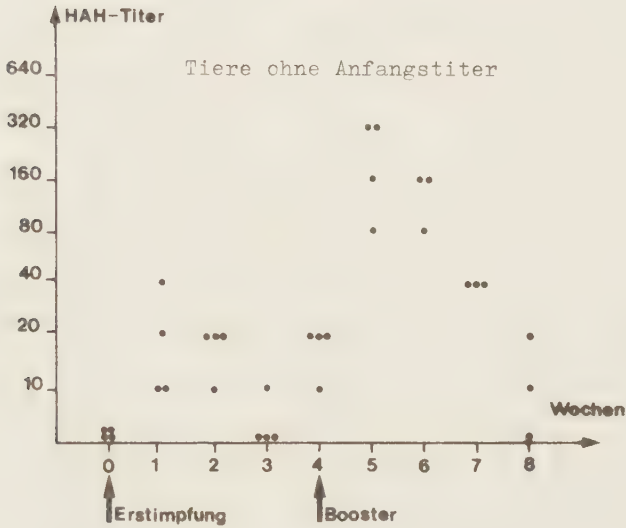


Tabelle 15: Antikörperbewegungen nach Impfung mit der Kombinationsvaccine
gegen den Zwingerhusten bei den 6 Hunden der Gruppe 3

Verlauf der Reo 1-Titer

lfd.Nr., Name	Wochen nach der Erstimpfung								
	0	1	2	3	4 Booster	5	6	7	8
9 Pussy	neg.	1:20	1:20	1:40	1:20	1:320	1:160	-	-
10 Berta	neg.	1:20	1:20	1:10	neg.	1:320	1:160	1:80	1:40
11 Felix	neg.	1:10	1:20	1:10	1:20	1:320	-	-	-
12 Santos	neg.	1:40	1:20	neg.	1:10	1:160	1:160	1:80	neg.
13 Bella	neg.	1:80	1:40	1:10	1:20	1:320	1:320	1:160	1:20
14 Boy	neg.	1:20	1:20	neg.	1:20	1:320	1:160	1:160	1:10
Verlauf der Reo 3-Titer									
9 Pussy	1:40	1:80	1:40	1:20	1:40	1:160	1:80	-	-
10 Berta	1:10	1:40	1:40	1:20	neg.	1:160	1:40	1:40	-
11 Felix	neg.	1:40	1:40	1:20	1:40	1:80	-	-	-
12 Santos	1:20	1:40	1:80	1:20	1:20	1:160	1:40	1:40	-
13 Bella	1:80	1:40	1:40	1:20	1:40	1:160	1:80	1:40	-
14 Boy	1:10	1:80	1:160	1:10	1:40	1:80	1:40	1:80	-
Verlauf der Influenza A2/Hongkong-Titer									
9 Pussy	1:10	1:10	1:20	1:40	1:40	1:160	1:160	-	-
10 Berta	neg.	1:40	1:20	1:10	1:10	1:320	1:160	1:40	1:20
11 Felix	neg.	1:10	1:20	neg.	1:20	1:80	-	-	-
12 Santos	neg.	1:20	1:10	neg.	1:20	1:160	1:160	1:40	neg.
13 Bella	1:10	1:80	1:40	1:10	1:80	1:640	1:320	1:80	1:20
14 Boy	neg.	1:10	1:20	neg.	1:20	1:320	1:80	1:40	1:10

Tabelle 16: Durchschnittliche Serumtitler von 6 Hunden (Gruppe 3)
nach Impfung mit der Kombinationsvaccine

Virusart	Wochen nach der Erstimpfung								
	0	1	2	3	4 (Booster)	5	6	7	8
Reo 1	negativ	1:31,7	1:23,3	1:11,7	1:15	1:293,3	1:192	1:120	1:17,5
Reo 3	negativ	1:40	1:40	1:20	1:40	1:80	-	-	-
	1:32	1:56	1:72	1:18	1:28	1:144	1:280	1:50	-
Influenza A2/Hongk.	negativ	1:20	1:17,5	1:2,5	1:17,5	1:220	1:133,3	1:40	1:10
	1:10	1:45	1:30	1:25	1:60	1:400	1:240	1:80	1:20

Abbildung 11: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:

Reo 1-Titer

- Gruppe 4, 51 Zuchttiere -

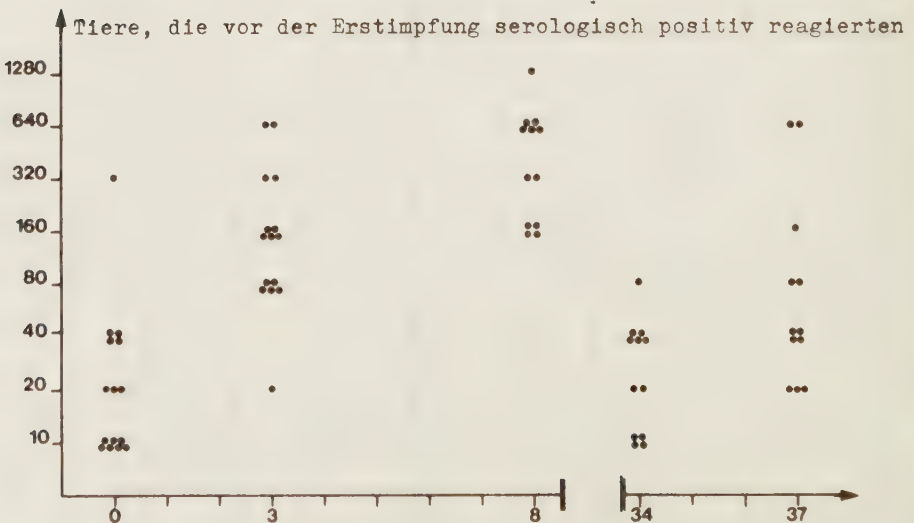
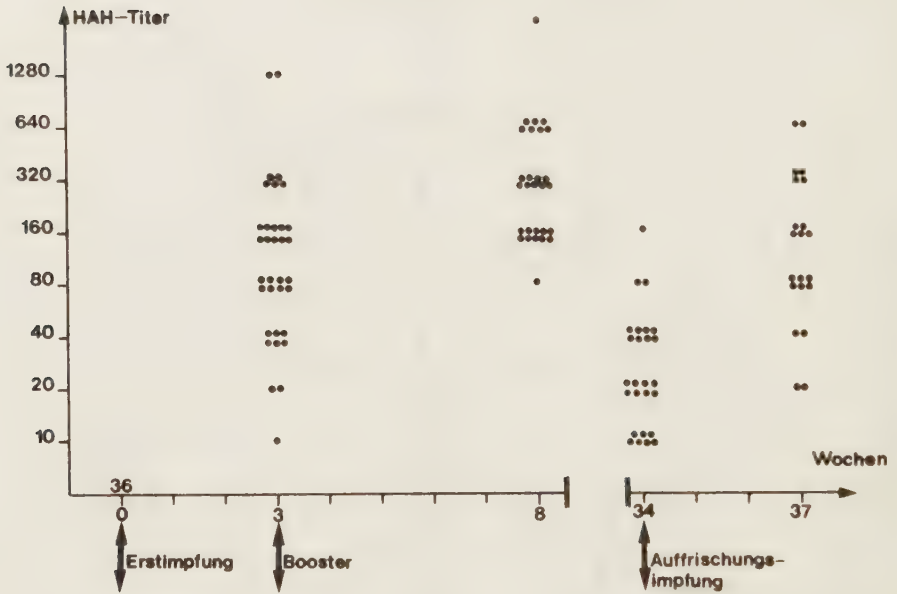


Abbildung 13: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:
Influenza A2/Hongkong-Titer
- Gruppe 4, 51 Zuchttiere -

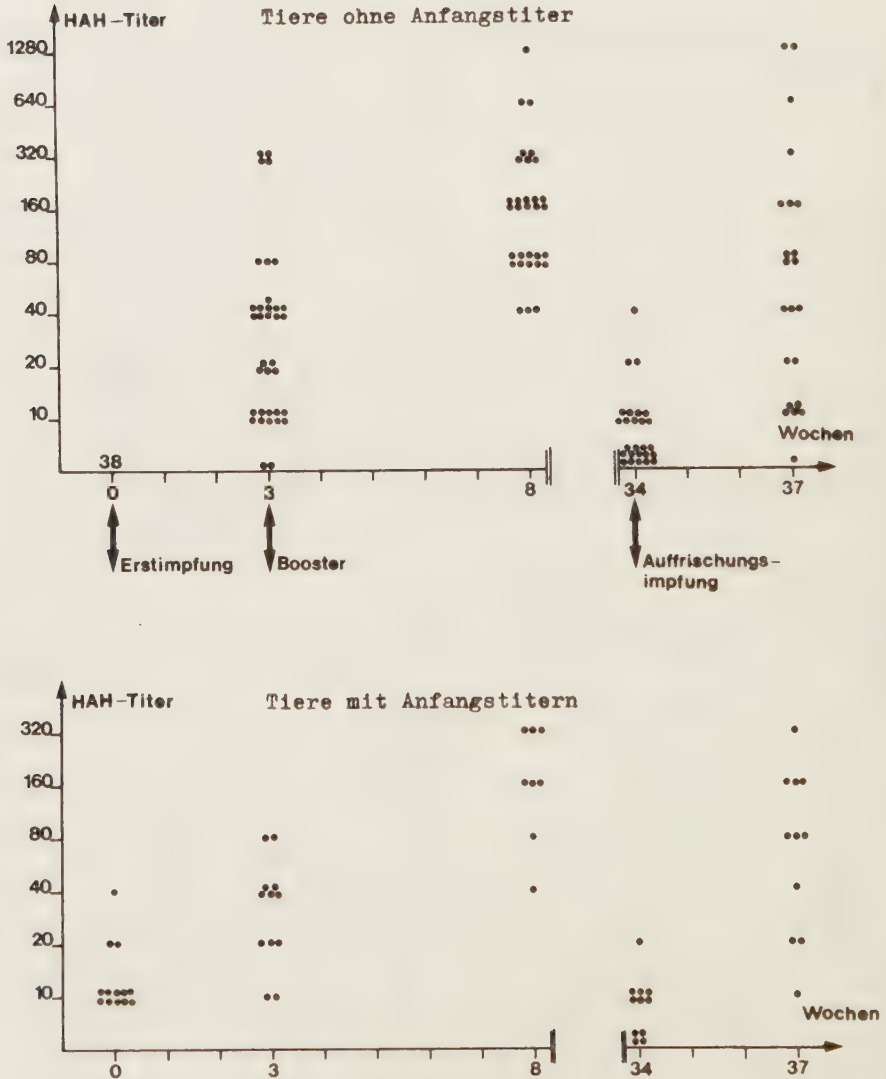


Tabelle 17: Durchschnittliche Serumtitler von 51
Zuchthunden (Gruppe 4) nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine

Virusart	Wochen nach der Impfung				
	0	3 (Booster- impfung)	8	34 (Auffri- schungsimpf.)	37
Reo 1	negativ	1:196,8	1:414,3	1:33,5	1:180
	1:42,86	1:218,6	1:465,5	1:30,9	1:107,3
Reo 3	negativ	1:68	1:80	1:2	1:44
	1:33,1	1:124	1:118,9	1:4,5	1:61,7
Influen- za A2/ Hongkong	negativ	1:58,9	1:194,8	1:6,5	1:205,9
	1:13,8	1:36,7	1:195	1:7,3	1:102,7

Abbildung 14: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:
Reo 1-Titer
- Gruppe 5, 50 Welpen -

Alle Tiere reagierten vor der Erst-
impfung serologisch negativ

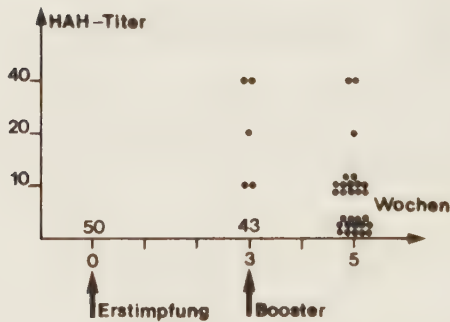
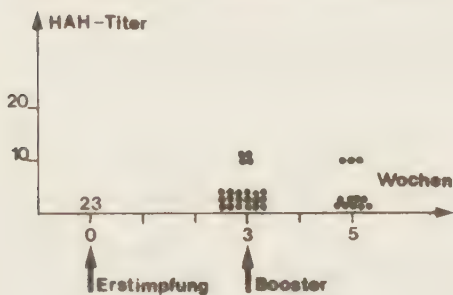


Abbildung 15: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:

Reo 3-Titer

- Gruppe 5, 50 Welpen -

Tiere, die vor der Erstimpfung
serologisch negativ reagierten



Tiere, die vor der Erstimpfung
serologisch positiv reagierten

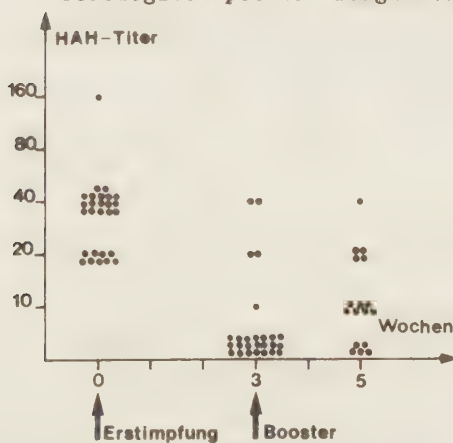
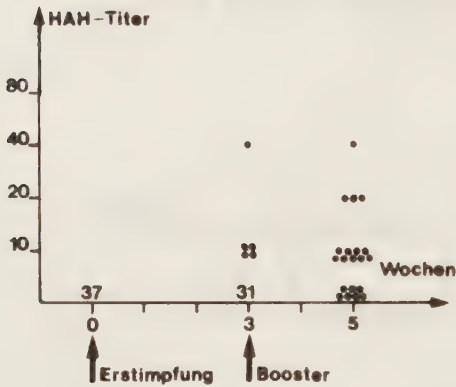


Abbildung 16: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:
Influenza A2/Hongkong-Titer
- Gruppe 5, 50 Welpen -

Tiere, die vor der Erstimpfung
serologisch negativ reagierten



Tiere, die vor der Erstimpfung
serologisch positiv reagierten

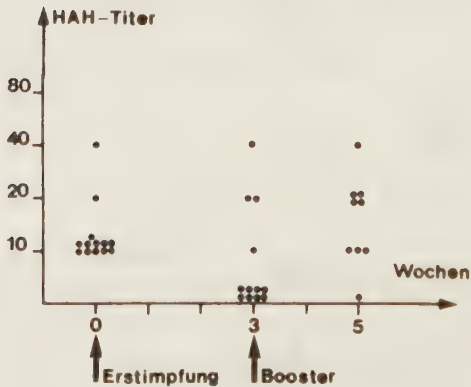


Tabelle 18: Durchschnittliche Serومتiter von 50
Welpen (Gruppe 5) nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine

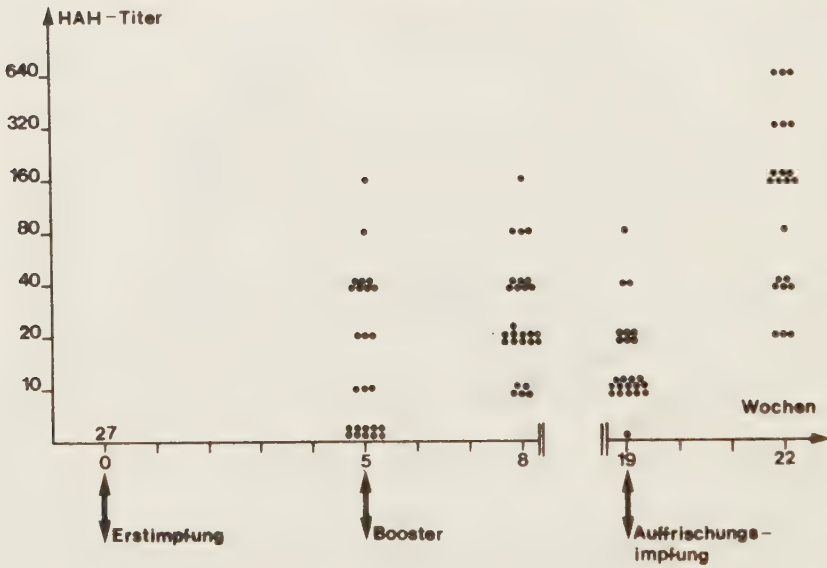
Virusart	Wochen nach der Erstimpfung		
	0	3 (Booster- impfung)	8
Reo 1	negativ	1:2,5	1:7,6
	keine Anfangs- titer	-	-
Reo 3	negativ	1:1,8	1:2,5
	1:37,8	1:5	1:11,2
Influenza A2/Hong- kong	negativ	1:2,2	1:9,5
	1:13,1	1:7,5	1:16,7

Abbildung 17: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:

Reo 1-Titer

- Gruppe 6, 28 Zuchttiere -

Tiere, die vor der Erstimpfung serologisch negativ reagierten



1 Tier, das vor der Erstimpfung serologisch positiv reagierte

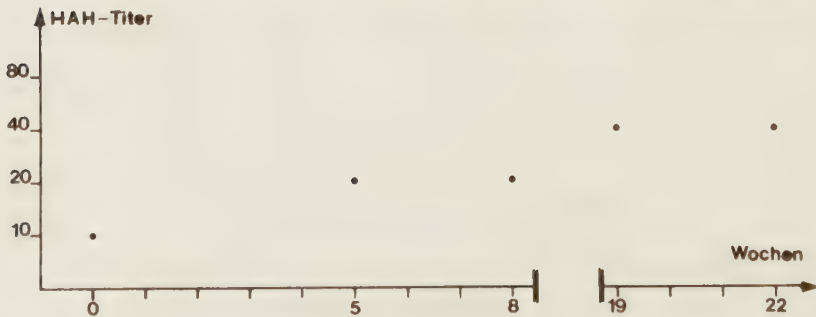
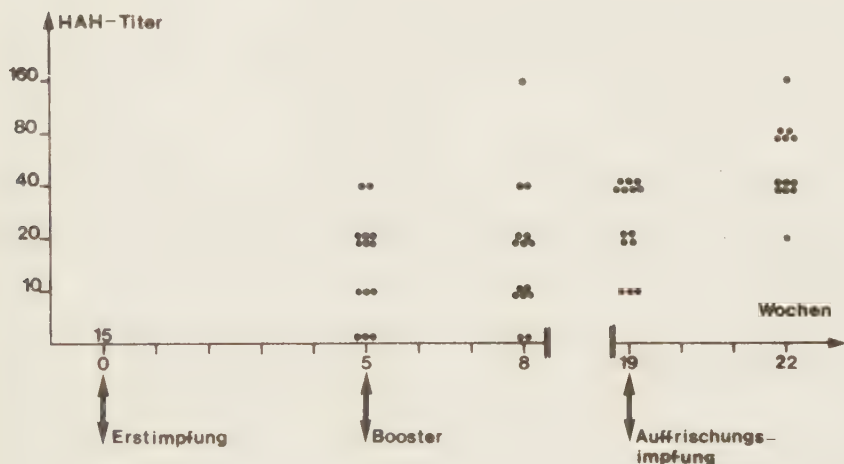


Abbildung 18: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:

Reo 3-Titer

- Gruppe 6, 28 Zuchttiere -

Tiere, die vor der Erstimpfung serologisch negativ reagierten



Tiere, die vor der Erstimpfung serologisch positiv reagierten

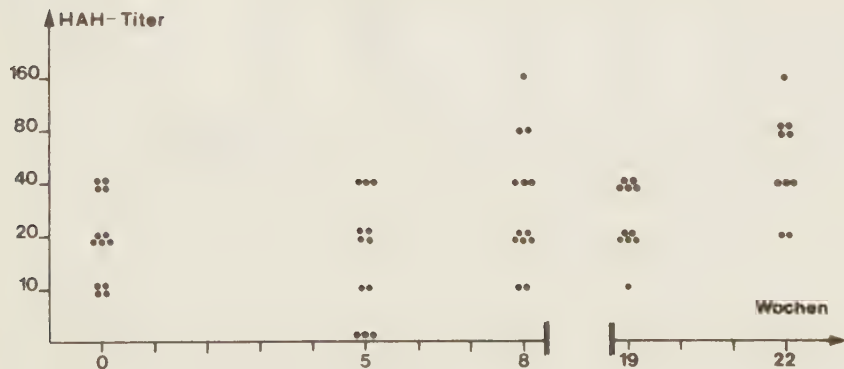


Abbildung 19: Antikörperbewegungen nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine:
Influenza A2/Hongkong-Titer
- Gruppe 6, 28 Zuchttiere -

Alle Tiere reagierten vor der Erstimpfung serologisch negativ

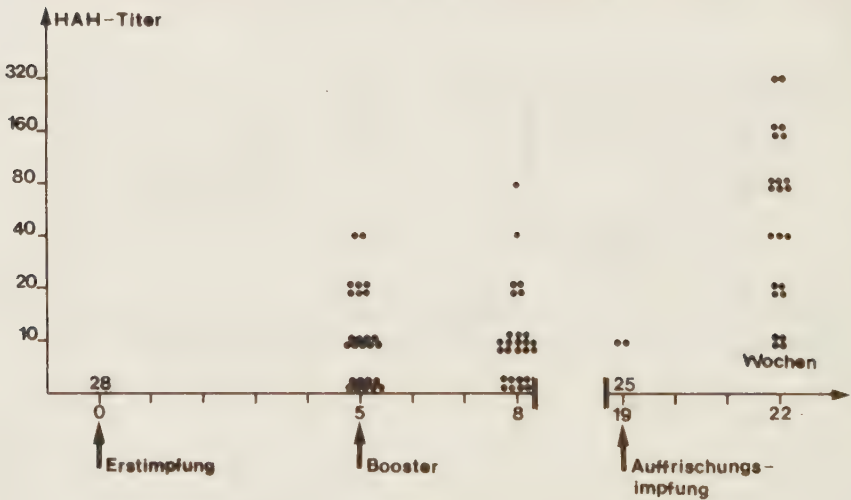


Tabelle 19: Durchschnittliche Serومتiter von 28
Zuchthunden (Gruppe 6) nach Impfung
mit der Kombinationsvaccine

Virus- art	Wochen nach der Erstimpfung				
	0	5 (Booster- impfung)	8	19 (Auffri- schungsimpf.)	22
Reo 1	negativ	1:24,4	1:35,2	1:17,5	1:197,3
	1:10	1:20	1:20	1:40	1:40
Reo 3	negativ	1:16,4	1:26	1:27,9	1:63,1
	1:23,1	1:18,3	1:43,1	1:28,2	1:64
Influ- enza A2/Hong- kong	negativ	1:11,2	1:12,1	1:0,8	1:87

4. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Eine wirksame Prophylaxe von Infektionskrankheiten, die durch ein synergistisches Zusammenwirken verschiedener Erregerarten entstehen, ist nur durch den Einsatz von Kombinationsvaccinen möglich. Die Zusammensetzung derartiger Vaccinen wirft einige grundsätzliche Probleme auf. Einerseits sollte versucht werden, möglichst alle wichtigen Erregeranteile, die bei dem betreffenden Infektionsgeschehen eine Rolle spielen, in die Vaccine aufzunehmen. Andererseits werden dieser Forderung natürliche Grenzen gesetzt, da es sinnlos ist, zu viele Antigene in einem einzigen Impfstoff zu verabreichen. Es empfiehlt sich deshalb, nicht mehr als maximal 4 bis 5 Komponenten zu verwenden, da sonst die Wirksamkeit stark sinkt.

Erkrankungen, die auf der Basis von Mischinfektionen entstehen, müssen außerdem nicht stets durch die gleiche Erregerkombination ausgelöst werden. In Abhängigkeit von äußeren und inneren Faktoren kann sich das Infektionsgeschehen zugunsten des einen oder des anderen Partners verschieben oder durch die Einschleppung eines neuen Erregers verändert werden.

Bei der Erarbeitung einer Kombinationsvaccine gegen den Zwingerhusten war es deshalb unsere vordringliche Aufgabe, durch entsprechende serologische Untersuchungen festzustellen, welche Virusarten derzeit bei den respiratorischen Erkrankungen von Hunden dominieren.

Im ersten Teil der Arbeit gelang es, durch die gezielte Untersuchung von einigen Problembeständen den Verdacht, daß Reovirus- und Influenza A2/Hongkong-Infektionen eine maßgebliche Rolle bei der Entstehung des Zwingerhustens spielen, weiter zu untermauern. Dieser Verdacht stützte sich auf seroepizootologische Untersuchungsbefunde, die durch die Testung von Seren gesunder und kranker Hunde aus der Bundesrepublik Deutschland und aus Holland gewonnen worden waren (4,11,12). Anlaß zu dieser Vermutung geben einmal die relativ weite Verbreitung dieser Virusinfektionen in den untersuchten Gebieten und zum anderen der Vergleich der Ergebnisse

bei gesunden und kranken Tieren. Es fiel auf, daß trotz der zufälligen Auswahl der Seren bei den Tieren mit respiratorischen Symptomen der Prozentsatz der positiven Reagenten, wie auch der Durchschnittstiter derartiger Proben, fast durchwegs höher lagen. Dieser Trend konnte in der vorliegenden Arbeit nun noch deutlicher beobachtet werden.

Parainfluenza 1- und 3-Infektionen wurden nur äußerst selten nachgewiesen. Von den 219 Tieren in den 4 Zwingerhustenbeständen besaßen nur 4 bzw. 6 Hunde geringe Antikörpertiter gegenüber Parainfluenza 1 oder 3. Diese Werte stimmen im wesentlichen überein mit den Ergebnissen von Lundgren et al. (67), während Sandow et al. (104) für die DDR etwas höhere und Cuadrado (27) für die amerikanische Ostküste wesentlich höhere Werte ermittelten (die allerdings durch das Fehlen geeigneter Vorbehandlungen der Seren erklärt werden könnten).

Der Prozentsatz von Hunden mit Serumantikörpern gegen Reo 1 und Reo 2 schwankte in Abhängigkeit vom untersuchten Zwinger zwischen 0 und 40% bzw. 0 und 37%.

Sehr häufig kamen dagegen in allen 4 Beständen Reo 3- Infektionen vor. Der Anteil positiver Tiere lag zwischen 65,1% und 94%. Neben den Prozentzahlen gaben die durchschnittlichen Titerhöhen in den einzelnen Tiergruppen einen wertvollen Hinweis auf die Bedeutung dieser Virusart innerhalb des Infektionsgeschehens. So betrug z.B. der Durchschnittstiter im Zuchtzwinger S, wo kurz nach Abklingen einer Hustenepizootie Blut entnommen worden war, 1:125,9, während er im Versuchshundebestand B, wo die Blutentnahmen stets sofort beim Auftreten erster Symptome vorgenommen worden waren, bei 1:20,4 lag. Als im Zuchtzwinger S zu einem späteren Zeitpunkt Serumuntersuchungen durchgeführt wurden, war die durchschnittliche Titerhöhe bedeutend niedriger, der Prozentsatz positiver Tiere jedoch gleich.

Auch der Anteil von Tieren mit Serumantikörpern gegen Influenza A2/Hongkong war in diesen Problembeständen sehr hoch (46,5% - 82,9%). Die vergleichenden Untersuchungen in den Zwingern S und D über ei-

nen Zeitraum von 6 bzw. 2 Monaten verdeutlichen, daß auch hier Antikörper gegen das Influenza A2/Hongkong-Virus vermehrt im Verlauf von Hustenerkrankungen gebildet worden waren (Tab. 10).

Die vorliegenden Befunde sowie inzwischen durchgeführte Serumpaaruntersuchungen (14) haben damit bewiesen, daß Reovirus- und Influenza A2/Hongkong-Infektionen bei der Entstehung des Zwingerhustens von Bedeutung sind. Von beiden Virusarten ist zwar bekannt, daß sie allein beim Hund in der Regel nur subklinische Infektionen auszulösen vermögen (70,81). Die vorliegenden Befunde machen es aber wahrscheinlich, daß diese Infektionen dann zu Krankheiten führen können, wenn sie im Rahmen einer Mischinfektion zusammentreffen und durch ihr synergistisches Zusammenwirken die Virulenz einer oder beider Virusarten gesteigert wird. Dabei ist auf Grund der epizootologischen Gegebenheiten zu diskutieren, ob die weitverbreiteten, klinisch inapparenten Reo 3-Infektionen die Basis abgeben und durch die nachträgliche Einschleppung von Influenza A2/Hongkong nun Mischinfektionen entstehen, die zuerst nur bei besonders disponierten Tieren, wie z.B. bei trächtigen Hündinnen, Saugwelpen oder anderweitig gestressten Hunden, zu Erkrankungen führen. Dabei handelte es sich vermutlich oftmals um Einschleppungen durch Menschen, denn Hunde scheiden das Influenza A2/Hongkong-Virus nur relativ kurze Zeit aus (81). Hat ein derartiges Infektionsgeschehen aber erst einmal in einem Bestand Fuß gefaßt, verbreitet es sich, bedingt durch die hohe Kontagiosität und die angestiegene Virulenz der beteiligten Virusarten, sehr rasch und kann auch bei anderen Hunden zu den bekannten, je nach Kondition und Disposition des betroffenen Tieres, recht unterschiedlichen Erkrankungsformen führen.

Das gehäufte Auftreten von Reo 1-Infektionen und, allerdings seltener, von Reo 2-Infektionen in einzelnen Zwingern weist dabei darauf hin, daß auch noch andere Virusarten in dieses synergistische Zusammenwirken einbezogen werden können. Für bakterielle Sekundärinfektionen bieten diese Vorgänge ebenfalls einen idealen Nährboden. Relativ häufig können z.B. *Bordetella bronchiseptica*, aber auch andere Bakterienarten bei respiratorischen Erkrankungen isoliert werden. Komplikationen dieser Art können allerdings in vielen Fällen durch die Verwendung von Antibiotika vermieden werden.

Auf Grund der vorliegenden Befunde verwendeten wir deshalb eine Vaccine, die zu gleichen Teilen Reovirus vom Serotyp 1 und 3 sowie Influenza A2/Hongkong-Virus in inaktivierter Form enthielt. Ein Nachweis der Wirksamkeit einer Kombinationsvaccine gegen eine Mischinfektion ist klinisch außerordentlich schwierig, da das Infektionsgeschehen durch Erreger geprägt wird, die erst durch das synergistische Zusammenwirken mit anderen Mikroorganismen sowie durch innere oder äußere infektionsfördernde Faktoren den Übergang in die Krankheit bewirken können. Aus diesem Grund lag das Hauptgewicht der vorliegenden Wirksamkeitsprüfungen auf der Kontrolle der Antikörperbewegungen im Serum der geimpften Tiere. Das Fehlen geeigneter Belastungsversuche wurde darüber hinaus durch die langfristige klinische Beobachtung der Impfbestände ausgeglichen.

Anders als bei der Immunprophylaxe von enzootischen, spezifischen Infektionskrankheiten, bei denen das Mittel der Wahl stets ein Lebendimpfstoff ist, können zur Bekämpfung von Mischinfektionen nur Impfstoffe mit inaktivierten Erregern eingesetzt werden. Die Verwendung von vermehrungsfähigen Erregern verbietet sich von selbst, da stets die Gefahr besteht, daß wie beim natürlichen Infektionsgeschehen durch das synergistische Zusammenwirken von Impfkernen mit einem oder mehreren in der Umwelt vorhandenen Keimen die Voraussetzungen für die Entwicklung von krankhaften Prozessen geschaffen werden können. Aus diesem Grunde sind alle 3 Komponenten in der verwendeten Vaccine in inaktivierter Form enthalten.

In Versuchen, die an Tieren durchgeführt werden mußten, die zufällig zur Verfügung standen (Gruppe 1-3) war trotz zum Teil ungünstiger Voraussetzungen bereits deutlich zu erkennen, daß die subcutane Applikation der Kombinationsvaccine zu einem signifikanten Antikörperanstieg führte, der nach der Boosterimpfung noch ausgeprägter war. Dabei geht bereits aus den Ergebnissen der Gruppe 1 hervor, daß die Impfung zu junger Welpen nicht zu empfehlen ist, da bei diesen maternale Antikörper störend wirken können. Die Impfversuche dieser Gruppe verliefen insofern nicht wie geplant, da sie in die Weihnachtszeit fielen. Wie der unmotivierte Titeranstieg kurz

vor der Boosterimpfung zeigte, infizierten sich die Welpen, bedingt durch ungünstige Witterung und eventuell mangelnde Pflege, natürlich und setzten sich aktiv mit der Infektion auseinander. Dieser ungewollte Boostereffekt war allerdings in der Hinsicht wertvoll, daß er uns bewies, daß die 10 Wochen alten Welpen inzwischen in der Lage waren, Antikörper in der gleichen Menge wie die erwachsenen Hunde zu bilden.

Daß man mit einer Impfung bei zu jungen Tieren eher schadet als nützt, unterstrichen auch die Ergebnisse der Gruppe 4. Über dieses Problem berichteten bereits verschiedene Autoren im Zusammenhang mit der Erprobung von Kombinationsvaccinen bei Kälbern (35,84) und Kindern (25,30).

Über 2 Monate alte Hunde beantworteten regelmäßig die Impfung mit der Kombinationsvaccine durch die Bildung von Antikörpern gegen alle 3 Komponenten. Nebenreaktionen oder Komplikationen traten nicht auf.

Auch die klinische Überwachung bestätigte die Wirksamkeit der Vaccine: In keinem der Zwinger, die vorher über regelmäßig wiederkehrende Hustenepizootien berichteten, wurden im Verlauf eines Jahres nach Beginn des Impfprogrammes respiratorische Symptome beobachtet. Wie die regelmäßigen serologischen Kontrollen verdeutlichen, beginnen die Titer bereits nach 4-6 Monaten wieder abzusinken. Aus diesem Grund sind regelmäßige Auffrischungsimpfungen indiziert.

Die kritische Auswertung der gesammelten Erfahrungen beweist, daß es möglich ist, Bestände, in denen der Zwingerhusten seit Jahren heimisch war, durch die Impfung mit einer inaktivierten Kombinationsvaccine, bestehend aus Reo 1, Reo 3 und Influenza A2/Hongkong, zu sanieren. Bei der Durchführung der Impfungen sollten folgende Kriterien beachtet werden:

1. Impffähig sind alle gesunden Hunde ab der 8. Lebenswoche. Bei jüngeren Tieren besteht die Gefahr, daß durch das Vorhandensein von maternalen Antikörpern kein Impfschutz ausgebildet wird.

2. Die Impfungen sollten mit einer Grundimmunisierung - 2malige Impfung aller impffähigen Hunde eines Zwingers im Abstand von 3-4 Wochen - begonnen werden.
3. Durch jährliche Auffrischungsimpfungen (einmalige Impfung) die vor Beginn der kalten Jahreszeit bzw. vor der für den betreffenden Zwinger kritischen Zeit durchgeführt werden, kann der Impfschutz der Tiere stabilisiert werden.
4. Um einen optimalen Infektionsschutz der neugeborenen Welpen durch maternale Antikörper zu erzeugen, sollte außerdem in Zuchtzwingern versucht werden, den jährlichen Impftermin möglichst nahe an die Hauptwurfperiode zu legen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Durch die serologische Untersuchung von Hunden aus Problembeständen konnte die Vermutung bestätigt werden, daß der Zwingerhusten auf der Basis einer viralen Mischinfektion entsteht.

Die wichtigsten Erreger bei diesem Infektionsgeschehen sind Reoviren vom Serotyp 3, seltener vom Serotyp 1, und Influenza A2/Hongkong.

Basierend auf diesen Befunden wurde eine Kombinationsvaccine, bestehend aus Reoviren (Serotypen 1 und 3) und Influenza A2/Hongkong zur Prophylaxe des Zwingerhustens entwickelt und in ersten Feldversuchen getestet. Die genannten Impfviren sind in inaktivierter Form verwendet worden.

Die Wirksamkeit der Vaccine ist durch die Kontrolle der Antikörperbewegungen im Serum der Impflinge und durch langfristige Beobachtung der Impfbestände geprüft worden.

Während bei Welpen unter 8 Wochen der Impferfolg durch maternale Antikörper oft erheblich gestört wurde, konnte bei Hunden ab der 8. Lebenswoche stets ein signifikanter Antikörperanstieg durch die Impfung ausgelöst werden. Durch Booster- und jährliche Auffrischungsimpfungen wurde dieser Effekt noch erheblich verstärkt.

Nebenreaktionen oder Unverträglichkeiten sind bei keinem der Impflinge beobachtet worden.

Die kritische Auswertung aller Befunde gestattete die Ausarbeitung eines Impfprogrammes zur Sanierung von Zwingerhustenbeständen.

SUMMARY

Examination of sera from dogs derived from kennels with frequent respiratory disease problems presented evidence for the assumption, that kennel cough arises on a basis of a mixed virus infection.

The most important agents in this disease complex are reovirus serotype 3, to a smaller extent serotype 1, and influenza A2/Hongkong virus.

Based on these findings an inactivated combined vaccine was developed consisting of reovirus serotype 1 and 3 and influenza A2/Hongkong virus and tested in field trials. The efficacy of the vaccine was tested serologically and by long-term clinical observations in vaccinated kennels.

Maternal antibodies in pups younger than 8 weeks interfered with the vaccination. However a significant rise of antibody titers was observed in vaccinated animals older than 8 weeks. Antibody titers rose even higher after a booster vaccination and annual revaccination.

Side effects or incompatibilities attributable to the vaccine were not recorded.

After critical evaluation of the results it was possible to set up a program for the eradication of kennel cough.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Ackermann, O., 1958: Gleichzeitige aktive Immunisierung gegen Staupe und Hepatitis contagiosa canis.
Blaue Hefte 2, 45-50.
- (2) Ackermann, O., R. Barth, H.-J. Bengelsdorff, H.-C. Daerr, K. Dräger, G. Eißner, E. Küllenberg, A. Mayr, G. Monreal, M. Mussgay, H. Scheunemann, Th. Schliesser, B. Schneider, H. Siebel und K. Wagener, 1972 a: Infektionsschutz des Tieres.
Vlg. H. Hoffmann, Berlin.
- (3) Ackermann, O., und H.-C. Daerr, 1972 b: Staupe- und H.c.c.-Prophylaxe durch intravenöse Anwendung von Candur-Venin SH.
Blaue Hefte 48, 374-380.
- (4) Ackermann, U., 1975: Seroepizootologische Untersuchungen über das Vorkommen von Reo-, Adeno-, Herpes-, Parainfluenza- und Influenzaviren beim Hund.
Vet.Diss., München.
- (5) Antoniadis, G., und M. Woytek, 1970: Über die Stammspezifität von Serum-inhibitoren. Vergleichende serologische Untersuchungen mit den Influenzavirusstämmen A 2/Berlin/2/68 und A 2/Hong Kong/1/68.
Zbl.Bakt., I.Abt.Orig. 214, 186-197.

- (6) Ardehali, M., and
H.Dowran, 1973: Preparation of standard clostridial antitoxins in sheep.
Arch.Inst.Razi., 25, 17-21.
Ref. in: Vet.Bull.Nr.2685 (1974).
- (7) Beer, J., 1973: Neue Wege der Immunprophylaxe bei Virustierseuchen.
Mh.Vet.Med. 28, 156-160.
- (8) Bengelsdorff, H.-J.,
und B.Schneider,
1963: Weitere Untersuchungen über Möglichkeiten einer Kombinationsimpfung gegen Newcastle Disease und Geflügelpocken bei Küken.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 76, 255-258.
- (9) Bengelsdorff, H.-J.,
1971: Impfschutz und Antikörperentwicklung nach kombinierter Anwendung von Newcastle Disease- und Infektiöser Bronchitis-Vaccine.
Blaue Hefte 45, 183-190.
- (10) Bengelsdorff, H.-J.,
1972: Protective effect of vaccination and the antibody production after combined administration of Newcastle disease and infectious bronchitis vaccines.
Blue Book Vet.Prof. 22, 144-151.
- (11) Bibrack, B., 1974: Neue Virusinfektionen des Hundes.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 87, 265-270.

- (12) Bibrack, B., 1974: Die Bedeutung von Virusinfektionen beim Welpensterben und beim Zwingerhusten.
Kleint.Prax. 19, 223-229.
- (13) Bibrack, B., 1975: Serologische Untersuchungen über die Mitbeteiligung von Influenza A2/Hongkong-Infektionen beim Zwingerhusten des Hundes.
Zbl.Vet.Med.B, 22, 28-34.
- (14) Bibrack, B., U. Ackermann und F. Benary, 1975: Serologische Untersuchungen über das Vorkommen von Virusinfektionen bei gesunden und an Zwingerhusten erkrankten Hunden.
Zbl.Vet.Med.B, 22, 265-273.
- (15) Binn, L.N., 1970: A review of viruses recovered from dogs.
J.Am.Vet.Med.Ass. 156, 1672-1677.
- (16) Binn, L.N., E.C. Lazar, J.Helms and R.E.Cross, 1970: Viral antibody patterns in laboratory dogs with respiratory disease.
Am.J.Vet.Res. 31, 697-702.
- (17) Bittle, J.L., and C.J.York, 1968: Combination vaccines for control of bovine respiratory diseases.
J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 889-893.
- (18) Borgono, J.M., R. Greiber, G.Solari, F.Concha, B.Carrillo and M.R.Hilleman, 1973: A field trial of combined measles-mumps-rubella vaccine: satisfactory immunization with 188 children in Chile.
Clin.Pediat. 12, 170-172.

- (19) Bracewell, C.D., P.S.
Dawson and W.H.Allan,
1972: Antibody responses to a live
Newcastle disease vaccine when
combined with a live infectious
bronchitis vaccine.
Vet.Rec. 90, 248-249.
- (20) Buynak, E.B., R.E.
Weibel, J.E.Whitman
jr., J.Stokes jr.
and M.R.Hilleman,
1969: Combined live measles, mumps and
rubella virus vaccines.
J.Am.Med.Ass. 207, 2259-2262.
- (21) Castellani, A., and
R.W.Mendelson, 1915: Note on the tetravaccine:
typhoid + paratyphoid A + para-
typhoid B + cholera.
Brit.Med.J. 2, 711-713.
- (22) Chappuis, G., and
J.Terré, 1973: Immunization against distemper
and canine viral hepatitis.
III. Oculonasal and oral routes.
Rec.Méd.Vét. 149, 1451- 1461.
- (23) Clapper, W.E., 1970: Comments on viruses recovered
from dogs.
J.Am.Vet.Med.Ass. 156, 1678-1680.
- (24) Clegg, F.C., J.I.H.
Phillip and G.J.
Halliday, 1972: The use of killed vaccines in
the control of virus pneumonia
of calves.
7.Intern.Tagung f.Rinderkrh.
31.Juli-3.Aug.1972, London.
- (25) Cockburn, W.C., 1969: World problems in viral vaccines.
Brit.med.Bull. 25, 121-125.

- (26) Coman, I., 1969: Experimental immunization and interferential treatment with a trivalent IBRV-BVDV-PI-3-V vaccine. Arch.Vet.(Bucuresti) 6, 29-43.
- (27) Cuadrado, R.R., 1965: An epidemiological study on para-influenza, DA and mumps-virus infections in domestic animals in New England. Bull.Wld.Hlth.Org. 33, 803-808.
- (28) Davidson, A.P., and D.Stone, 1972: A multivalent calf virus pneumonia vaccine. 7.Intern.Tagung f.Rinderkrh. 31.Juli-3.Aug.1972, London.
- (29) Dräger, K., und O. Ackermann, 1962: Aktive Immunisierung gegen Staupe, Hepatitis contagiosa canis und Leptospirose mit Candur SH und Candur SHL. Blaue Hefte 3/4, 7-14.
- (30) Evans, D.G., and J.W.G.Smith, 1963: Response of the young infant to active immunization. Brit.med.Bull. 19, 225-229.
- (31) Fairchild, G.A., and D.Cohen, 1967: Serologic study of reovirus infection in dogs. Am.J.Vet.Res. 28, 1487-1490.
- (32) Favre, H., L.Valette, D.Fargeaud, F. Perrenot, P.Précausta, J.Terré and J.Fontaine, 1973: A new inactivated mixed vaccine against foot and mouth disease, brucellosis and rabies. Bull.Assoc.Fr.Vét.Microbiol. Immunol.Spéc.Mal.Infect. 14, 3-20.

- (33) Fleming, D.S., and L.Greenberg, 1950: The use of combined antigens in the immunization of infants. Canad.med.Ass.J. 62, 146-148.
- (34) Gale, C., A.H.Hamdy and A.L.Trapp, 1963: Studies on an experimental vaccine for prophylaxis of shipping fever. J.Am.Vet.Med.Ass. 142, 884-887.
- (35) Gale, C., 1973: Rationale for application of multiple-component vaccines. J.Am.Vet.Med.Ass. 163, 836-839.
- (36) Gavrilov, N., I.Stoev and K.Mermerski, 1973: Mixed crystal violet-lysate vaccine against swine fever and erysipelas. II.Storage life. Vet.Nauki (Bulg.), 10, 59-64. Ref.in: Vet.Bull.Nr. 2737 (1974).
- (37) Goedemans, W.T., 1970: The immunogenicity of some experimental Parainfluenza 3/BVD/Pasteurella haemolytica vaccines in calves and mice. Zbl.Vet.Med.B, 17, 508-521.
- (38) Gosset, F.O., C. Gale, R.P.Gregory and T.Matsuoka, 1970: Serologic response to a formalized and adjuvanted parainfluenza-3 antigen in calves. J.Am.Vet.Med.Ass. 157, 174-177.
- (39) Granston, A.E., and C.J.Welter, 1968: Preliminary evaluation of a tri-valent bovine vaccine. Vet.Med./Small Anim.Clin. 63, 58-63.

- (40) Günther, O., 1956: Probleme kombinierter Schutzimpfungen.
Dtsch.med.Wschr. 81, 1027-1031.
- (41) Günther, O., 1956: Probleme kombinierter Schutzimpfungen. II."Synergismus der Antigene."
Dtsch.med.Wschr. 81, 1056-1058.
- (42) Hamdy, A.H., and A.L.Trapp, 1964 a: Experimental immunization of cattle against shipping fever.
Cornell Vet. 54, 41-50.
- (43) Hamdy, A.H., and A.L.Trapp, 1964 b: Immunization of cattle against shipping fever: experimental exposure.
Am.J.Vet.Res. 25, 1648-1652.
- (44) Hamdy, A.H., C.C. Morrill and H.H. Hoyt, 1965 a: Shipping Fever of Cattle.
North Central Regional Res.Bull. 165, 1-19.
- (45) Hamdy, A.H., N.B. King and A.L.Trapp, 1965 b: Attempted immunization of cattle against shipping fever: a field trial.
Am.J.Vet.Res. 26, 897-902.
- (46) Hansen, F., und H.Spieß, 1958: Kombinierte Schutzimpfung, Impfplan und Hinweise zur Verhütung von Impfschäden.
In: Schutzimpfungen
H.Spieß (ed.)
Thieme Vlg., Stuttgart, 311-318.

- (47) Hanson, L.E., 1954: Separation of Newcastle disease and infectious bronchitis viruses in mixed infections.
Poultry Sci. 33, 223-230.
- (48) Hanson, L.E., F.H. White and J.O. Alberts, 1956: Interference between Newcastle disease and infectious bronchitis viruses.
Am.J.Vet.Res. 17, 294-298.
- (49) Hartung, K., 1970: Organisation von Schutzimpfungen.
In: Praktikum des Infektionsschutzes.
B.Bösel und K.Hartung (eds.)
Vlg.H.Hoffmann, Berlin.
- (50) Hennessen, W., 1965: Allgemeines über kombinierte Impfstoffe.
In: Handbuch der Schutzimpfungen.
A.Herrlich (ed.)
Springer Vlg., Berlin, Heidelberg, N.York, 692-700.
- (51) Holzinger, E.A., and R.Griesemer, 1966: Effects of reovirus, type 1, on germfree and disease-free dogs.
Am.J.Epidem. 84, 426-430.
- (52) Hyldgaard-Jensen, C., 1965: Erfahrungen mit KAV 25 in der Buiatrik.
Blaue Hefte 27, 24-26.
- (53) Jaeger, O., und R. Barth, 1972: Tierexperimentelle Erfahrungen mit einem Prevacun/Tetanus-Kombinationsimpfstoff.
Blaue Hefte 48, 381-386.

- (54) Jaeger, O., O.Acker-
mann, R.Barth und
H.Stegmann, 1973:
Candivac, eine neue Kombinations-
vaccine zur Schutzimpfung des Hun-
des.
Blaue Hefte 51, 570-579.
- (55) Kagan, F.I., N.M.
Nikiforova and A.I.
Kolesova, 1966:
Field trials of a combined vaccine
against blackleg, malignant oedema
and pasteurelosis in cattle.
Trudy nauchno-kontrol.Inst.vet.
Preparatov 13, 233-237.
Ref.in: Vet.Bull.Nr. 1150 (1967).
- (56) Kahrs, R.F., and
J.A.Baker, 1965:
Combined vaccines for dairy
cattle.
U.S.Livestock San.Ass. 69, 177-
182.
- (57) Kahrs, R.F., R.D.
Hillman and J.D.
Todd, 1973:
Observations on the intranasal
vaccination of pregnant cattle
against infectious bovine rhino-
tracheitis and parainfluenza-3
virus infection.
J.Am.Vet.Med.Ass. 103, 437-441.
- (58) Kalabus, F., H.San-
sarriq, P.Lambin,
J.Proulx and M.R.
Hilleman, 1967:
Standardization and mass applica-
tion of combined live measles-
-smallpox vaccine in Upper Volta.
Am.J.Epidem. 86, 93-111.
- (59) Karpas, A., N.W.King,
F.G.Garcia, F.Calvo
and R.E.Cross, 1968:
Canine tracheobronchitis: isola-
tion and characterization of the
agent with experimental production
of the disease.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 127, 45-52.

- (60) Katitch, R., Z.Vou-
kitchevitch, D.Ra-
dovitch and M.
Zdravkovitch, 1973:
Possibility of using a mixed
vaccine against salmonella abor-
tion and anaerobic diseases of
sheep.
Rec.Méd.Vét. 149, 75-80.
- (61) Kolar, J.R. jr., I.L.
Shechmeister and
W.G.Kammlade jr.,
1972:
Use in cattle of formalin-killed
polyvalent vaccine with adjuvant
against infectious bovine rhino-
tracheitis, bovine viral
diarrhoea and parainfluenza-3 vi-
ruses.
Am.J.Vet.Res. 33, 1415-1420.
- (62) Kolar, J.R. jr.,
I.L.Shechmeister and
L.E.Strack, 1973:
Field experiments with formalin-
-killed-virus vaccine against
infectious bovine rhinotracheitis,
bovine viral diarrhoea, and para-
influenza-3.
Am.J.Vet.Res. 34, 1469-1471.
- (63) Krugman, S., G.Muriel
and V.J.Fontana,
1971:
Combined live measles, mumps, ru-
bella vaccine: Immunological res-
ponse.
Am.J.Dis.Child. 121, 380-381.
- (64) Larson, K.A., and
K.R.Schell, 1969:
Toxicity and antigenicity of
shipping fever vaccines in calves.
J.Am.Vet.Med.Ass. 155, 495-499.
- (65) Löliger, H.-C.,
1970:
Pelztierkrankheiten.
G.Fischer Vlg., Stuttgart.
- (66) Lou, T.Y., and H.A.
Wenner, 1963:
Natural and experimental infec-
tion of the dogs with reovirus
type 1: Pathogenicity of the
strain for other animals.
Am.J.Hyg. 77, 293-304.

- (67) Lundgren, D.L., M.G.
Magnuson and W.E.
Clapper, 1969:
A serological survey in dogs for
antibody to human respiratory
viruses.
Lab.anim.Care 19, 352-359.
- (68) Markham, F.S., A.H.
Hammar, P.Gingher
and H.R.Cox, 1955:
Vaccination against Newcastle di-
sease and infectious bronchitis.
Poultry Sci. 34, 442-448.
- (69) Markham, F.S., A.W.
Sylstra, A.H.Hammar
and P.Gingher, 1956:
A flock history after immuniza-
tion with a combination Newcastle
disease-infectious bronchitis
dust vaccine.
Poultry Sci. 35, 390-397.
- (70) Massie, E.L., and
E.D.Shaw, 1966:
Reovirus type 1 in laboratory
dogs.
Am.J.Vet.Res. 27, 783-787.
- (71) Matsuoka, T., C.
Gale, E.E.Ose, R.N.
Berkman, 1965:
Immunity to experimental para-
influenza and pasteurella chal-
lenge following calfhooed vaccina-
tion.
Proc.69th Ann.Meet.U.S.Livestock
Sanit.Ass., 104-108.
- (72) Matsuoka, T., C.
Gale, E.E.Ose, R.N.
Berkman, 1966:
Calfhooed immunization against an
experimental parainfluenza and
pasteurella challenge.
Canad.J.Comp.Med.Vet.Sci. 30,
228-232.
- (73) Matsuoka, T., T.M.
Folkerts and C.Gale,
1972:
Evaluation in calves of an inacti-
vated bovine rhinotracheitis and
parainfluenza-3 vaccine combined
with pasteurella bacterin.
J.Am.Vet.Med.Ass. 160, 333-337.

- (74) Mayr, A., G.Wizigmann, H.Schels und P.Plank, 1969: Entwicklung und Erprobung eines Kombinations-Impfstoffes gegen die Parainfluenza-3-, Mucosal Disease- und Pasteurella haemolytica-Infektion des Rindes. Zbl.Vet.Med.B, 16, 454-479.
- (75) Mayr, A., M.Rath und K.Danner, 1971: 2.Mitteilung: Untersuchungen über eine kombinierte Schluckimpfung gegen Hühnerpocken und Newcastle Disease. Zbl.Vet.Med.B, 18, 441-448.
- (76) Mayr, A., und B. Bibrack, 1975: Entwicklung einer Kombinationsvaccine zur Prophylaxe des Zwin gerhustens. Zbl.Vet.Med.B, im Druck.
- (77) Mc.Lean, I.W., and A.R.Taylor, 1958: Experiences in the production of poliovirus vaccines. Progr.med.Virol. 1, 122-164.
- (78) Mebus, C.A., R.G. White, E.L.Stair, M.B.Rhodes and M.J. Twiehaus, 1972: Neonatal calf diarrhoea: results of a field trail using a reo-like virus vaccine. Vet.Med./Small Anim.Clin. 67, 173-174, 177-178.
- (79) Meyer, H.M. jr., D.D.Hostetler jr., B.C.Bernheim, N.G. Rogers, P.Lambin, A.Chassary, R.Labusquiere and J.E. Smadel, 1964: Response of Volta children to jet inoculation of combined live measles, smallpox and yellow fever vaccines. Bull.Wld.Hlth.Org. 30, 783-794.

- (80) Nedjalkov, S., N.
Stoilowa und B.
Pejtschev, 1973:
Zur Wechselwirkung der Antigene
in Mischvakzinen gegen Anaerobier-
infektionen der Schafe.
Arch.Exp.Vet.Med. 27, 185-190.
- (81) Nikitin, T., D.
Cohen, J.D.Todd and
F.S.Lief, 1972:
Epidemiological studies of A/Hong
Kong/68 virus infection in dogs.
Bull.Wld.Hlth.Org. 47, 471-479.
- (82) Nürnberg, H., 1971:
Kombinationsimpfungen beim Schwein.
Mh.Vet.Med. 26, 927-931.
- (83) Oakley, C.L., 1968:
Prophylaxis of microbial diseases.
In: Clinical aspects of immunology.
P.G.H.Gell and R.R.A.Coombs (eds.)
2nd ed.Oxford: Blackwells.
- (84) Peacock, G.V., 1973:
Comments on application of mul-
tiple-components vaccine.
J.Am.Vet.Med.Ass. 163, 839-840.
- (85) Petralli, J.K., T.C.
Merigan and J.R.
Wilbur, 1965:
Circulating interferon after
measles vaccination.
New Engl.J.Med. 273, 198-201.
- (86) Pittmann, M., 1962:
Instability of pertussis-vaccine
component in quadruple antigen
vaccine.
J.Am.Med.Ass. 181, 25-30.
- (87) Plimpton, R.F. jr.,
1966:
Studies on combination vaccines
for dairy cattle.
Diss.Abstr. 26, 3565-3566.
Ref.in: Vet.Bull.Nr. 189 (1967)

- (88) Price, W.H., J. Sequential immunization procedure
Casals, I.Thind and against group B arboviruses using
W.O'Leary, 1973: living attenuated 17D yellow fe-
ver virus, living attenuated Lan-
gat E5 virus, and living attenua-
ted dengue 2 virus (New Guinea C
isolate).
Am.J.Trop.Med.Hyg. 22, 509-523.
- (89) Provost, A., and C. A combined lyophilized vaccine
Borredon, 1972: against rinderpest and contagious
bovine pleuropneumonia to be used
in the field without refrigera-
tion. I. Selection of rinderpest
virions with delayed thermal in-
activation properties.
Rev.Elev.Méd.vét.Pays trop. 25,
507-520.
- (90) Pysina, T.V., and Isolation from dogs of an in-
N.G.Surin, 1972: fluenza virus similar to A 2/Hong
Kong/68.
Voprosy Virusologii 17, 245-248.
Ref,in: Vet.Bull.Nr. 1558 (1973).
- (91) Raettig, H., und A. Orale Immunisierung mit nichtver-
Marquardsen, 1970: mehrungsfähigen Mikroorganismen
oder ihren Antigenen. 11.Mitt.:
Wirksamkeit von Kombinationsimpf-
stoffen aus Enterobakteriazeen-
-Vollantigenen im Mäuseschutztest.
Zbl.Bakt.I.Orig. 215, 296-315.
- (92) Raettig, H.J., 1971: Infektionsprophylaxe der Zukunft.
Umschau 25, 937-938.

- (93) Raggi, L.G., and G.G.Lee, 1964: Infectious bronchitis virus interference with growth of Newcastle disease virus. II. Interference in chickens. Avian Dis. 8, 471-480.
- (94) Ramisse, J., H. Serres, J.M. Blancou, J.J. Ribot, E. Rakotondramary and J. Razafindramanana, 1968: Preparation of a mixed vaccine against Newcastle disease and fowl cholera. Rev. Elev. Méd. vét. Pays. trop. 21, 309-315.
- (95) Ramon, G., et Ch. Zoeller, 1926: Les "vaccins associés" par union d'une anatoxine et d'un vaccin micrbien (TAB) ou par mélange d'anatoxines. Compt. rend. Soc. Biol. (Paris), 94, 106-109.
- (96) Regamey, R.H., 1965: Die Tetanusschutzimpfung. In: Handbuch der Schutzimpfungen. A. Herrlich (ed.) Springer Vlg., Berlin, Heidelberg, N.York 425-481.
- (97) Richter, J., 1958: Een dierexperimenteel onderzoek naar de immuuniserende waarde van een enkelvoudige en met pseudovogelpest gecombineerde vaccinatie tegen infectieuze bronchitis van kippen. Tijdschr. Diergeneesk. 83, 46-63.
- (98) Rosen, L., 1968: Reoviruses. In: Virology Monographs 1, Springer Vlg., Wien.

- (99) Rosner, S.F., 1968: Complications following vaccination of cattle against infectious bovine rhinotracheitis, bovine viral diarrhoea-mucosal disease and parainfluenza type 3. J.Am.Vet.Med.Ass. 152, 898-902.
- (100) Rossi, C., and E. Beccaria, 1973: Use of an inactivated vaccine against respiratory diseases of cattle. Att.Soc.Ital.Buiatr. 5, 206-211.
- (101) Safarov, J.B., und R.A.Kadymov, 1972: (Gleichzeitige Vakzination der Schafe gegen drei Infektionen). Veterinarija 2, 62-63. Ref.in: Landw.Zentralbl.Abt.IV Nr. 06-0289. (1973).
- (102) Sampson, G.R., C. Gale, N.G.Elliston, H.P.Grueter, J.W. Mc Askill and L.V. Tonkinson, 1972 a: Clinical studies of a modified live virus bovine rhinotracheitis/parainfluenza-3 vaccine with pasteurized bacteria as the diluent. Vet.Med./Small Anim.Clin. 67, 899-902.
- (103) Sampson, G.R., T. Matsuoka, R.D.Olson, J.A.Miyat und L.V. Tonkinson, 1972 b: Clinical appraisal of an inactivated bovine rhinotracheitis/parainfluenza-3 vaccine with pasteurized bacteria. Vet.Med./Small Anim.Clin. 67, 1354-1357.

- (104) Sandow, D., und J. Schmidt, 1967: Vorkommen hämagglutinationshemmender Antikörper gegen Parainfluenzaviren bei verschiedenen Tierspecies. Z.med.Mikrobiol.u.Immunol. 153, 233-249.
- (105) Schäfer, W., 1958: Die Typhus- und Paratyphusschutzimpfung.
In: Schutzimpfungen
H.Spiess (ed.)
Thieme Vlg., Stuttgart, 143-169.
- (106) Schell, K., R.P. Sanderson, J.W. Whalen and J.L. Bittle, 1972: The antigenicity of multivalent vaccines for bovine respiratory disease.
Cornell Vet. 62, 101-109.
- (107) Schneider, B., und H.-J.Bengelsdorff, 1963: Zur Kombinationsimpfung von Küken gegen Newcastle-Disease und Geflügelpocken.
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 76, 24-27.
- (108) Schultz, I., W.T. Stille, B.F.Gundelfinger and L.F.Miller, 1960: Combinations of Asian influenza virus and adenovirus vaccine in the prophylaxis of respiratory illness of Navy recruits (Part I)).
Am.J.Publ.Hlth. 50, 543-550.
- (109) Shefki, M.D., and W.P.J.Benge, 1969: A trivalent vaccine against virus pneumonia of calves.
Vet.Rec. 85, 582-583.

- (110) Smorodintsev, A.A.,
M.N.Nasibov and N.V.
Jakovleva, 1970: Experience with live rubella
virus vaccine combined with live
vaccines against measles and
mumps.
Bull.Wld.Hlth.Org. 42, 283-289.
- (111) Stickl, H., und
F.Schmid, 1975: Impfprobleme - Problemimpfungen.
Deutscher Ärzte-Vlg.
- (112) Stille, W.T., I.
Schultz, B.F.Gun-
delfinger and L.F.
Miller, 1962: Combinations of Asian influenza
virus and adenovirus vaccine in
the prophylaxis of respiratory
illness of Navy recruits (Part II).
Am.J.Publ.Hlth. 52, 275-289.
- (113) Stokes, J. jr.,
R.E.Weibel, V.M.
Villarejos, J.A.Ar-
guedas, E.B.Buynak
and M.R.Hilleman,
1971: Trivalent combined measles-mumps-
rubella vaccine.
Findings in clinical-laboratory
studies.
J.Am.Med.Ass. 218, 57-61.
- (114) Taussig, M.J., 1973: Antigenic competition.
Curr.Topics Microbiol.Immun. 60,
125-174.
- (115) Terré, J., 1973: Mixed vaccines with an anti-rabies
component, for veterinary use.
Bull.Assoc.Fr.Vét.Microbiol.
Immunol.Spéc.Mal.Infect. 14, 51-
69.
- (116) Thompson, H., N.G.
Wright and H.J.C.
Cornwell, 1970: Experimental reovirus infection
in dog: A preliminary report.
Res.Vet.Sci. 11, 302-304.

- (117) Thornton, D.H., and J.C.Musket, 1973: Comparison of immunity to Newcastle disease after vaccination with Newcastle disease vaccine given alone or together with infectious bronchitis vaccine. Vet.Rec. 92, 373-374.
- (118) Tribe, G.W., A.D. Kanarek, J.B.Kerry and G.White, 1969: A combined bovine parainfluenza and adenovirus vaccine. Vet.Rec. 84, 299-303.
- (119) Tribe, G.W., and R.D.Ferris, 1973: Variation in response of dogs to combined live attenuated canine distemper and infectious canine hepatitis vaccines. Vet.Rec. 93, 646-647.
- (120) Urbaneck, D., 1972: Durch Schweinepest-Lebendimpfstoff und dessen kombinierte Anwendung mit Rotlauf-Lebendimpfstoff zu höherer Effektivität bei der Sicherung der Gesundheit der Schweinebestände. Mh.Vet.Med. 27, 820-822.
- (121) Villarejos, V.M., J.A.Arguedas, E.B. Buynak, R.E.Weibel, J.Stokes jr. and M. R.Hilleman, 1971: Combined live measles-rubella virus vaccine. Findings in clinical-laboratory studies. J.Pediatr. 79, 599-604.
- (122) Weibel, R.E., J. Stokes jr., E.B. Buynak, M.R.Hilleman and P.W.Grunmeier, 1966: Clinical-laboratory experiences with combined dried live measles-smallpox vaccine. Pediatrics 37, 913-920.

- (123) Weibel, R.E., J.
Stokes jr., V.M.
Villarejos, J.A.
Arguedas, E.B.Buynak and M.R.Hilleman, 1971:
Combined live rubella-mumps virus vaccine.
Findings in clinical-laboratory studies.
J.Am.Med.Ass. 216, 983-986.
- (124) Weibel, R.E., V.M.
Villarejos, G.Hernández, J.Stokes jr., E.B.Buynak and M.R.Hilleman, 1973:
Combined live measles-mumps virus vaccine.
Arch.dis.childh. 48, 532-536.
- (125) Wiktor, T.J., B.
Postic, M.Ho and H. Koprowski, 1972:
Role of interferon induction in the protective activity of rabies vaccine.
J.Inf.Dis. 126, 408-418.
- (126) Witzell, H., 1964:
Zur Antikörperbildung nach Impfung mit gemischten Impfstoffen.
Zschr.Immun.-u.Allergieforsch. 126, 364-380.
- (127) Wizigmann, G., 1971:
Zur Bekämpfung der Rinder Grippe durch Immunprophylaxe und zur Frage einer eventuellen Koordination dieser Prophylaxe mit anderen Impfungen.
Der prakt.Tierarzt 52, 577-581.
- (128) Wizigmann, G., 1973:
Untersuchungen über Ätiologie, Epidemiologie und Bekämpfung der Rinder Grippe.
Habilitationsschrift, Tierärztl. Fak., München.

- (129) Woods, G.T., M.E.
Mansfield, G.F.Cma-
rik and G.Marquis,
1974:
A four-year clinical and serolo-
gic study of the use of inactiva-
ted parainfluenza-3 virus vaccines
and Pasteurella sp. bacterins in
beef calves.
Vet.Med./Small An.Clin. 69, 447
476-478.
- (130) Yoshimura, M., S.
Tsubaki, T.Yamagami,
R.Sugimoto, S.Ide,
Y.Nakase and S.Masu,
1972:
The effectiveness of immunization
to Newcastle disease, avian in-
fectious bronchitis and avian in-
fectious coryza with inactivated
combined vaccines.
Kitasato Arch.Exp.Med. 45, 165-
179.
Ref.in: Vet.Bull.Nr. 1051 (1974).
- (131) Zygraich, N., E.
Vascoboinic and E.
Berge, 1973:
The use of a combined vaccine
against Newcastle disease and in-
fectious bronchitis.
Vet.Rec. 93, 516-518.

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. A. Mayr möchte ich an
dieser Stelle für die Überlassung des Themas und
für wertvolle Hinweise danken.

Für ihre unermüdliche und großzügige Unterstützung
danke ich Frl. Priv. Doz. Dr. B. Bibrack sehr
herzlich.

Lebenslauf

Am 13. Januar 1949 wurde ich in Buchenau, einem Dorf in der Vorderrhön, geboren. Mein Vater, Dr. phil. Hans Benary, war Leiter der dortigen Hermann Lietz-Schule.

Nach 4 Grundschulklassen trat ich 1959 in diese Schule ein. 1964 wechselte ich in das Heim Bieberstein der Hermann Lietz-Schule über, wo ich 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 1967/68 immatrikulierte ich mich an der Tiermedizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität Gießen.

Nach dem Physikum setzte ich mein Studium in München fort. Hier erhielt ich 1973 - nach Ablegung des Staatsexamens - die Bestallung als Tierarzt.

Felix Benary

